

DOTTORATO DI RICERCA  
in  
SCIENZE COMPUTAZIONALI E INFORMATICHE  
Ciclo XVIII

Consorzio tra Università di Catania, Università di Napoli Federico II,  
Seconda Università di Napoli, Università di Palermo, Università di Salerno

SEDE AMMINISTRATIVA: UNIVERSITÀ DI NAPOLI FEDERICO II

---

LUIGIA CAPUTO

“MODELLI STOCASTICI NELLA DINAMICA DEL SISTEMA ACTINA-MIOSINA”

---

*TESI DI DOTTORATO DI RICERCA*

# Indice

<b>Premessa</b>	<b>1</b>
<b>1 Motori Browniani</b>	<b>5</b>
1.1 La genesi dei fenomeni di trasporto . . . . .	5
1.2 Il Gedankenexperiment di Smoluchowski e Feynman . . . . .	7
1.2.1 Il modello stocastico semplificato . . . . .	8
1.3 L'equazione di Fokker-Planck . . . . .	12
1.3.1 Soluzione e discussione . . . . .	14
<b>2 Classificazione dei Motori Browniani</b>	<b>19</b>
2.1 Principali tipi di ratchet . . . . .	20
2.1.1 I ratchet di tipo pulsating . . . . .	22
2.1.2 I ratchet inclinanti . . . . .	26
2.2 Applicazioni biologiche: pompe e motori molecolari . . . . .	27
2.3 Le proteine motore . . . . .	30
2.4 La superfamiglia delle miosine . . . . .	31
2.5 Il sistema actina-miosina . . . . .	32
<b>3 Un modello fenomenologico per la Miosina II</b>	<b>37</b>
3.1 La teoria del Lever-arm ed il potenziale Washboard . . . . .	37

3.2	Un modello matematico . . . . .	42
3.3	La determinazione di $F_i$ e di $U_0$ . . . . .	47
3.4	La distribuzione del numero netto di salti . . . . .	54
3.5	Il ruolo del profilo del potenziale e della asimmetria . . . . .	57
3.6	Conclusioni . . . . .	63
<b>4</b>	<b>Un motore browniano per la Miosina II</b>	<b>71</b>
4.1	Il modello matematico . . . . .	73
4.2	Risultati teorici . . . . .	78
4.3	Risultati numerici . . . . .	86
4.4	Una rilevante osservazione . . . . .	94
4.5	Conclusioni . . . . .	96
	<b>Bibliografia</b>	<b>104</b>

# Premessa

La ricerca nell'ambito di problemi biologici ha compiuto grandi passi in avanti a partire dalla seconda metà del secolo scorso, grazie, soprattutto, al progresso in ambito elettronico e, in generale, tecnologico. In particolare, la possibilità di monitorare in maniera diretta singole molecole biologiche ha fatto luce su complessi meccanismi coinvolgenti proteine, acidi nucleici e membrane cellulari.

La biologia molecolare delle cellule ha costituito un settore di ricerca di grande complicazione, anche se particolarmente interessante, nel quale la maggior parte delle scoperte, talune risalenti ad alcuni decenni orsono, si sono susseguite con ritmo impressionante negli ultimi decenni.

Allo stesso tempo, trova sempre più larghi consensi l'idea che solo una stretta collaborazione tra laboratori fisici, biologici e gruppi teorici possano portare ad una soddisfacente conoscenza dei processi cellulari. La maggior parte degli esperimenti, infatti, accumula dati e avanza ipotesi con riferimento a singoli particolari processi. In vero raffinamenti continui delle tecniche sperimentali portano in generale all'acquisizione di nuovi dati, il che causa una necessaria riformulazione dei modelli disponibili. Il convincimento generale è, allora, che i modelli proposti risultano strettamente dipendenti dal lavoro sperimentale, così che si prestano ad essere confutati nel momento in cui si rendono disponibili altri dati.

Si può, dunque, pensare che modelli di carattere generale non sono adatti a descrivere l'im-

menso spettro di processi e le complesse relazioni, che risultano essere fondamentali per la vita. In realtà, si ritiene che i modelli possano essere specifici per il problema in esame, ma che i principi e i metodi debbano essere quanto più generali possibile. In altre parole, un buon modello non è quello che si limiti ad adattare i suoi risultati ai dati sperimentali disponibili, ma quello le cui ipotesi risultino ben descritte, ben poste e che sia costituito da un elevato livello di robustezza.

Nel tentativo, allora, di costruire un modello che soddisfi a tali premesse, nel corso dell'attività di ricerca riportata nella tesi che segue, si è posta l'attenzione su uno dei campi più interessanti della ricerca sperimentale nell'ambito della biologia molecolare cellulare: le proteine motore. Il primo capitolo di questa tesi è di carattere prettamente introduttivo. In esso, infatti, sono illustrati i fenomeni ed i concetti di base, quali, ad esempio: l'assenza nei sistemi di tipo ratchet di trasporto diretto in condizioni di equilibrio termico, la sua occorrenza in sistemi lontani da tale equilibrio e la possibilità di inversione di corrente sotto opportune variazioni di parametri relativi al sistema. Allo stesso tempo, questo capitolo introduce i concetti di modellizzazione stocastica di base e i metodi matematici generalmente adoperati nel contesto in esame.

Nel secondo capitolo, dopo una classificazione dei principali modelli di motori browniani, l'attenzione si sposta su applicazioni in ambito biologico. In particolare, si considera il caso di motori molecolari derivanti dalla così detta superfamiglia delle miosine, di cui si richiama una breve caratterizzazione. Infine, nell'ultimo paragrafo di tale capitolo, si descrive, a grandi linee, il sistema actina-miosina, dal punto di vista biologico.

Il terzo capitolo richiama la controversa questione relativa alla validità della teoria dell'accoppiamento debole rispetto alla teoria del Lever-arm nella dinamica actina-miosina, reinterpretando ed estendendo il modello con potenziale di tipo washboard proposto in [43]. In questo nuovo modello si assume che un moto browniano, in grado di sfruttare l'energia termica ambientale, coesista con lo spostamento deterministico contemplato nella teoria del Lever-arm.

Ne risulta un eccellente adattamento del modello ad una serie di dati sperimentali relativi allo scivolamento di testine di Miosina II lungo filamenti di actina sotto diverse condizioni di carico. Le argomentazioni di carattere teorico riportate in tale capitolo sono, poi, supportate dai risultati ottenuti per mezzo di accurate simulazioni numeriche, attraverso le quali viene anche dimostrata la robustezza del modello per differenti scelte dei parametri e del profilo del potenziale.

Nel quarto capitolo, viene considerato quale modello di motore browniano il moto a balzi di una particella in un potenziale asimmetrico, periodico e con unico minimo che compie una traslazione di ampiezza pari al semiperiodo agli istanti di occorrenza di due processi di Poisson. Le quantità rilevanti in questo contesto, quali flusso, forza guida effettiva, forza d'arresto, potenza ed efficienza del motore, sono esplicitamente calcolate in funzione dei parametri del modello in forma di medie di funzioni della variabile aleatoria rappresentante la posizione della particella. Attraverso il concetto di potenziale guida effettivo si fornisce, inoltre, nel caso di transizioni (da un potenziale ad un altro) simmetriche, un collegamento con il modello coinvolgente un potenziale di tipo washboard considerato nel precedente capitolo, fornendone così una giustificazione costruttiva.



# Capitolo 1

## Motori Browniani

### 1.1 La genesi dei fenomeni di trasporto

Una delle grandi sfide nel campo nascente della nanotecnologia è la modellizzazione e la costruzione di motori microscopici che siano in grado di utilizzare l'energia in entrata nel sistema per produrre un moto *direzionato* a dispetto di un inevitabile rumore termico (o di altro genere). Fenomeni di tal tipo sono detti *fenomeni di trasporto*. In questo contesto ci occuperemo, in particolare, di trasporto diretto in sistemi spazialmente periodici al di fuori del loro equilibrio termodinamico. Quando in questi fenomeni sono coinvolti sistemi di piccola scala, risulta evidente il ruolo dominante dell'agitazione termica. Fisicamente, esso trae le sue origini dall'ambiente termico del sistema in esame, la cui dinamica risulta, inevitabilmente, soggetta ad effetti dissipativi.

Nella schematizzazione di un classico motore si possono scorgere elementi quali dei dentini, una serie di meccanismi, una grande varietà di parti che si muovono, e sicuramente una sorgente di potenza (Figura 1.1). In questo contesto quello che ci si chiede è se può un tal tipo



di motore cominciare a camminare quando la sorgente di potenza viene eliminata. In tal caso, si potrebbe dire che il motore violi la Seconda Legge della Termodinamica, che pone un veto sulle macchine a moto perpetuo. In particolare ci si chiede, dunque, se perturbazioni, o fluttuazioni, casuali o deterministiche “non distorte” (al cui comportamento si richiede di svanire in media) siano in grado di produrre lavoro utile. Nel caso di fluttuazioni macroscopiche questo è possibile per mezzo di vari e ben noti tipi di rettificatori meccanici o elettrici. Più sottile è, invece, il caso delle fluttuazioni microscopiche, ovvero *rumore browniano*, come dimostrato dal *Gedankenexperiment* di Smoluchowski e Feynman ([1], [3]), dove si affronta la questione relativa alla conversione di moto browniano in lavoro utile. Fisicamente, le perturbazioni potrebbero essere imposte dall'esterno oppure essere di origine intrinseca al sistema, ad esempio, dovute ad una seconda riserva di calore termico ad una diversa temperatura o ad un bagno non termico.

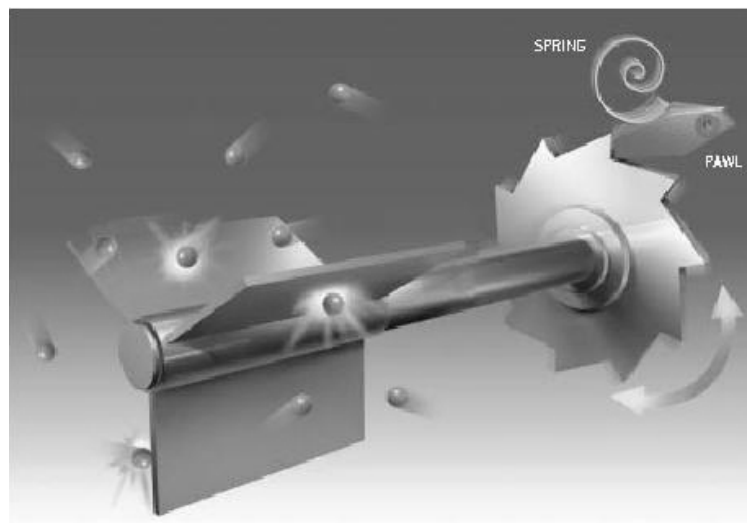


Figura 1.1: Schema Ratchet.

Oltre alla rottura dell'equilibrio termico, un ulteriore e indispensabile requisito per il trasporto diretto in sistemi spazialmente periodici è la rottura della *simmetria di inversione spaziale*. È

possibile pervenire a tale rottura in tre differenti modi, e ogni volta che uno o una combinazione di essi si presenta si parla di *motore browniano* o, equivalentemente, *sistema ratchet*:

- La simmetria di inversione spaziale del sistema periodico viene rotta intrinsecamente, ovvero essa si manifesta già in assenza di perturbazioni di non equilibrio. Questa è la situazione più comune e, generalmente, impone la presenza di potenziali periodici asimmetrici, detti *potenziali ratchet*;
- Le perturbazioni di non equilibrio, nonostante la caratteristica di non direzionalità, comportano una certa asimmetria spaziale nella dinamica del sistema;
- La rottura si presenta come un effetto collettivo accoppiato, sistemi di non equilibrio perfettamente simmetrici, e, quindi, sotto forma di rottura spontanea della simmetria.

Queste due condizioni (rottura dell'equilibrio termico e rottura della simmetria spaziale) sono, generalmente, sufficienti per l'occorrenza del così detto *effetto ratchet*, che si manifesta, ad esempio, con la presenza di trasporto diretto in un sistema spazialmente periodico.

## 1.2 Il Gedankenexperiment di Smoluchowski e Feynman

L'idea di base del Gedankenexperiment si può ricavare da un discorso conferenziale tenuto da Smoluchowski nel 1912 [1], ed in seguito reso popolare ed esteso in un articolo di Feynman del 1963 [3]. L'elemento principale di tale esperimento è un asse avente ad una estremità delle pale e all'altra un ratchet, ovvero un meccanismo che ricorda una sega circolare con dentini asimmetrici (come illustrato in Figura 1.1). Tutto il dispositivo è immerso in un gas in equilibrio termico, così che se dovesse ruotare, si avrebbe un moto browniano, appunto rotatorio, dovuto all'effetto degli urti casuali delle molecole di gas contro le pale. L'idea è quella di rettificare questo moto casuale non direzionato per mezzo di una linguetta, o di un nottolino (Figura 1.1).

Risulta suggestivo immaginare che la linguetta permetta ai dentini di ruotare senza grande sforzo in una direzione che chiameremo “forward”, escludendo, praticamente, la direzione opposta, “backward”. In altre parole tutto il meccanismo compie in media una rotazione sistematica in una direzione, anche nel caso in cui venga applicato un piccolo carico nella direzione opposta. Questa prospettiva si presenta, però, errata: nonostante il sistema risulti asimmetrico per costruzione, non è possibile scorgere una direzione preferenziale del moto. In caso contrario, infatti, un tale meccanismo produrrebbe un moto perpetuo del secondo tipo, in contrasto con la Seconda Legge della Termodinamica<sup>1</sup>. L'errore è da ricercarsi, allora, nel lavoro svolto dalla linguetta. Dal momento che gli urti delle molecole avvengono su scala microscopica, la linguetta deve necessariamente essere piuttosto piccola e morbida, in modo tale da permettere ancora rotazioni in avanti. Come evidenziato dallo stesso Smoluchowski, la linguetta stessa è soggetta a fluttuazioni termiche casuali e non trascurabili: in questo modo, ogni volta che la linguetta viene spinta verso l'alto, i dentini possono liberamente muoversi verso il basso. Dalla Fig.1, allora, si evince che un tale evento favorisca in media una rotazione in direzione backward. Attraverso una dettagliata analisi quantitativa, ottenuta per mezzo di sottili applicazioni probabilistiche, risulta, dunque, che in una situazione di equilibrio termico totale (il gas circostante le pale e la linguetta alla stessa temperatura) è esclusa la presenza di un moto perpetuo.

### 1.2.1 Il modello stocastico semplificato

Allo scopo di quantificare e sviluppare sistemi del tipo sopra menzionati, focalizziamo l'attenzione su di un modello considerevolmente semplificato, ma che comunque conservi le caratteristiche qualitative di base. In particolare, consideriamo una particella browniana in una dimensione di coordinata  $x(t)$  e massa  $m$ , la cui dinamica è retta dall'equazione del moto di

---

<sup>1</sup>Enunciato di Kelvin-Planck: È impossibile realizzare una trasformazione termodinamica il cui unico risultato sia quello di assorbire calore da una sola sorgente e di trasformarlo integralmente in lavoro.

Newton:

$$m\ddot{x}(t) + V'(x(t)) = -\rho\dot{x}(t) + \Lambda(t), \quad (1.1)$$

dove i simboli  $(\dot{\phantom{x}})$  e  $(\phantom{x})'$ , stanno ad indicare, rispettivamente, la derivata temporale e quella spaziale. Inoltre,  $V(x)$  è un potenziale  $L$ -periodico,

$$V(x + L) = V(x) \quad (1.2)$$

con simmetria spaziale rotta<sup>2</sup>. In questo contesto, dunque,  $V(x)$  assume il ruolo del ratchet in Fig.1.

Nell'Equazione (1.1) i termini a sinistra rappresentano la parte deterministica e conservativa della dinamica della particella, mentre quelli a destra sintetizzano il contributo dell'ambiente termico circostante. Questi ultimi rappresentano la dissipazione energetica, modellata in (1.1) come frizione viscosa attraverso il coefficiente di frizione  $\rho$  e forze che fluttuano in maniera casuale sotto forma di rumore termico  $\Lambda(t)$ . Tali effetti non sono indipendenti tra loro, dal momento che entrambi traggono origine dall'interazione della particella  $x(t)$  con un grande numero di gradi di libertà microscopici dell'ambiente circostante. Inoltre, il fatto che la forza di frizione viscosa, presente sul lato destro dell'Equazione (1.1), è lineare in  $\dot{x}(t)$  (dunque, non vi è direzione spaziale preferita), suggerisce che anche le fluttuazioni termiche siano non direzionate, ovvero:

$$\langle \Lambda(t) \rangle = 0, \quad (1.3)$$

per ogni  $t$ , dove  $\langle \cdot \rangle$  indica la media relativa a realizzazioni indipendenti del processo stocastico  $\Lambda(t)$ . Similmente, il fatto che la forza di frizione dipende unicamente dallo stato attuale del sistema e non dal passato si traduce nel modello assumendo che le fluttuazioni casuali siano non correlate nel tempo, e quindi:

$$\langle \Lambda(t) \Lambda(s) \rangle = 0 \quad \text{se } t \neq s. \quad (1.4)$$

---

<sup>2</sup>Ovvero non vi è alcun  $\Delta x$  tale che  $V(-x) = V(x + \Delta x)$ , qualunque sia  $x$ .

In particolare,  $\Lambda(t)$  soddisfa la relazione di *Fluttuazione-Dissipazione*:

$$\langle \Lambda(t) \Lambda(s) \rangle = 2\rho k_B T \delta(t - s), \quad (1.5)$$

dove  $k_B$  è la costante di Boltzmann,  $2\rho k_B T$  l'intensità o forza del rumore, e  $\delta(t)$  la funzione delta di Dirac<sup>3</sup>. Si noti che l'unico parametro riferito alla particella che iscrive le caratteristiche del rumore è il coefficiente di frizione  $\rho$ , che può, così, essere considerato come la forza legata all'ambiente.

Inoltre, il fatto che in maniera non esplicita la frizione sia dipendente dal tempo si ritrova in una invarianza per traslazioni temporali di tutte le proprietà statistiche delle fluttuazioni; il rumore  $\Lambda(t)$  risulta essere, infatti, un processo stocastico stazionario. Infine, il fatto che la forza di frizione agisca in maniera permanente implica che lo stesso valga per le fluttuazioni. In altre parole, viene escluso un rumore  $\Lambda(t)$  che mostra “stimoli” rari, ma relativamente forti, causati, ad esempio, dagli urti di singole molecole in un gas diluito. Dal punto di vista tecnico, si dice che  $\Lambda(t)$  non può contenere una componente di rumore istantaneo (si veda, ad esempio, [5] e [40]). In un piccolo intervallo temporale, l'effetto dell'ambiente circostante consiste, dunque, in un gran numero di piccoli contributi, che, in accordo con l'eq. (1.4), risultano praticamente indipendenti. Allora, per il *Teorema Centrale del Limite*<sup>4</sup> l'effetto netto di tutti questi contributi

---

<sup>3</sup>Si dice funzione Delta di Dirac, e si indica col simbolo  $\delta(\cdot)$ , la funzione definita tramite la posizione

$$\delta(x) = \begin{cases} 0, & x \neq 0 \\ +\infty, & x \rightarrow 0 \end{cases}$$

con la condizione  $\int_{-\infty}^{\infty} \delta(x) dx = 1$ .

<sup>4</sup>Il Teorema Centrale del Limite afferma che: Sia  $\{X_n\}_{n \in \mathbb{N}}$  una successione di variabili aleatorie standardizzate indipendenti e identicamente distribuite, dotate di valore medio  $\mu$  e varianza  $\sigma^2 > 0$  finiti. Sia, inoltre,  $\overline{Z}_n$  la successione di variabili aleatorie così ottenuta:  $\overline{Z}_n = (X_1 + \dots + X_n - n\mu)/\sigma\sqrt{n}$ , allora  $\overline{Z}_n$  tende in distribuzione alla variabile aleatoria normale standard.

sulla particella  $x(t)$  avrà distribuzione gaussiana. Un tale processo stocastico gaussiano, non distorto (1.3) e non correlato nel tempo (1.4) viene, dunque, chiamato *rumore bianco gaussiano*.

Per sistemi generalmente molto piccoli, nei quali le fluttuazioni termiche non giocano un ruolo rilevante nel complesso, la dinamica del moto risulta “sovrasmorzata”, ovvero, il termine inerziale  $m\ddot{x}(t)$  è trascurabile, e, quindi, con buona approssimazione può essere omissso (si veda, ad esempio, [36] o l’Appendice A in [40]). Si perviene, così, al modello, che potremmo definire “minimale”, del ratchet di Smoluchowski-Feynman:

$$\rho\dot{x}(t) = -V'[x(t)] + \Lambda(t). \quad (1.6)$$

La proprietà del rumore bianco gaussiano di essere non correlato nel tempo (cioè, esso è dato da numeri casuali gaussiani indipendentemente campionati ad un tempo qualunque  $t$ ), insieme con il fatto che il momento secondo  $\langle \Lambda^2(t) \rangle$  risulta infinitamente grande, sono idealizzazioni matematiche. Nella realtà fisica, il tempo di correlazione è finito, ma trascurabile rispetto alle altre scale temporali rilevanti del sistema. In questa ottica, è possibile introdurre un “piccolo” passo temporale  $\Delta t$  e considerare una versione discretizzata nel tempo della dinamica stocastica (1.6) della forma:

$$x(t_{n+1}) = x(t_n) - \Delta t [V'(x(t_n)) + \Lambda_n] / \rho, \quad (1.7)$$

dove  $t_n := n\Delta t$  e  $\Lambda_n$  sono numeri casuali gaussiani non distorti e indipendentemente campionati con momento secondo

$$\langle \Lambda^2(t) \rangle = 2\rho k_B T / \Delta t.$$

Si noti che una tale dinamica discretizzata può essere un interessante punto di partenza per una simulazione numerica del problema. La dinamica continua (1.6) con rumore non correlato è, dunque, intesa come limite matematico per  $\Delta t \rightarrow 0$  della (1.7).

### 1.3 L'equazione di Fokker-Planck

Ritornando all'Equazione (1.6), come primo passo viene naturale considerare un campione statistico di processi stocastici riferiti a realizzazioni indipendenti delle fluttuazioni casuali  $\Lambda(t)$ . La corrispondente densità di probabilità  $p(x, t)$  nello spazio  $x$  e nel tempo  $t$  descrive la distribuzione delle particelle browniane e risulta essere una media del tipo:

$$p(x, t) := \langle \delta(x - x(t)) \rangle. \quad (1.8)$$

Una immediata conseguenza di questa definizione è la condizione di normalizzazione:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} p(x, t) dx = 1. \quad (1.9)$$

Un'altra conseguenza, è, ovviamente, che  $p(x, t)$  risulta essere definita non negativa, per ogni  $x$  e per ogni  $t$ .

Per determinare l'evoluzione temporale di  $p(x, t)$  consideriamo, in primo luogo, nella (1.6) il caso particolare  $V' \equiv 0$ . Siamo, dunque, nel caso di diffusione termica a forza libera di una particella browniana con un coefficiente di diffusione  $D$  che soddisfa la relazione di Einstein:

$$D = k_B T / \rho.$$

Segue, allora, che  $p(x, t)$  è governata dalla equazione di diffusione

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t) = \frac{k_B T}{\rho} \frac{\partial^2}{\partial x^2} p(x, t) \quad \text{con} \quad V'(x) \equiv 0. \quad (1.10)$$

Come passo successivo, consideriamo nella (1.6) la dinamica deterministica con  $\Lambda(t) \equiv 0$ . In analogia con la dinamica Hamiltoniana classica, troviamo, allora, che la densità di probabilità  $p(x, t)$  evolve in accordo con una equazione di Liouville del tipo:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{V'(x)}{\rho} p(x, t) \right\} \quad \text{con} \quad \Lambda(t) \equiv 0. \quad (1.11)$$

Dal momento che le eqq. (1.10) e (1.11) sono entrambe lineari in  $p(x, t)$  è del tutto ovvio che il caso generale segua dalla combinazione dei due contributi. Si ottiene, così, la seguente equazione di Fokker-Planck:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ \frac{V'(x)}{\rho} p(x, t) \right\} + \frac{k_B T}{\rho} \frac{\partial^2}{\partial x^2} p(x, t), \quad (1.12)$$

dove il primo termine sul lato destro dell'equazione rappresenta il drift, mentre il secondo il termine di diffusione.

Una quantità di particolare interesse nel contesto del trasporto in sistemi periodici è la *corrente di particelle*  $\langle \dot{x} \rangle$  che si definisce come la velocità media delle particelle vista come funzione del tempo:

$$\langle \dot{x} \rangle := \langle \dot{x}(t) \rangle. \quad (1.13)$$

Ovviamente, la densità di probabilità  $p(x, t)$  contiene in sé tutte le informazioni relative al sistema. Esiste, dunque, una relazione tra  $p(x, t)$  e  $\langle \dot{x} \rangle$ . La maniera più semplice di ricercare una tale relazione è, sicuramente, quella di applicare l'operatore medio alla (1.6) e andare a sostituire in essa la (1.3). Otteniamo, così, la seguente equazione

$$\langle \dot{x} \rangle = - \frac{\langle V'(x) \rangle}{\rho}.$$

Dal momento che, l'operatore medio sopra applicato per definizione risulta essere la media rispetto alla densità di probabilità  $p(x, t)$ , perveniamo ad una prima osservazione basilare:

$$\langle \dot{x} \rangle = - \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{V'(x)}{\rho} p(x, t) dx. \quad (1.14)$$

La relazione cui siamo pervenuti ha però lo svantaggio di sfruttare l'equazione specifica (1.6) della dinamica stocastica. In maniera alternativa si può pervenire ad un risultato più generale: Dalla definizione (1.8) si ottiene, indipendentemente da qualsiasi dettaglio relativo alla dinamica che governa  $x(t)$ , una così detta *equazione master*:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} J(x, t) = 0 \quad (1.15)$$

$$J(x, t) := \langle \dot{x} \delta(x - x(t)) \rangle. \quad (1.16)$$



L'Equazione (1.15) rappresenta una equazione di continuità per la densità di probabilità associata alla conservazione delle particelle: per tale motivo la quantità  $J(x, t)$  è detta *corrente di probabilità*. A questo punto, integrando la (1.16) si ottiene la relazione generale che sussiste tra la corrente di probabilità e la corrente di particelle:

$$\langle \dot{x} \rangle = \int_{-\infty}^{+\infty} J(x, t) dx. \quad (1.17)$$

Se, poi, in tale equazione, con il significato di integrazione parziale, riscriviamo la corrente come  $-\int dx x \partial J(x, t)/\partial x$ , ricordando la (1.15) si ha:

$$\langle \dot{x} \rangle = \frac{d}{dt} \int_{-\infty}^{+\infty} x p(x, t) dx, \quad (1.18)$$

che può essere considerata come una definizione alternativa della corrente di particelle  $\langle \dot{x} \rangle$ .

Dal confronto tra l'equazione di Fokker-Planck (1.12) e l'equazione master generale (1.15), siamo ora in grado di fornire una espressione esplicita della corrente di probabilità, relativa alla dinamica stocastica (1.6):

$$J(x, t) = - \left\{ \frac{V'(x)}{\rho} + \frac{k_B T}{\rho} \frac{\partial}{\partial x} \right\} p(x, t) \quad (1.19)$$

a meno di una funzione additiva (indipendente dalla variabile  $x$ ), che risulta essere identicamente nulla, dal momento che sia  $J(x, t)$  che  $p(x, t)$  tendono a zero per  $x \rightarrow \pm\infty$ . Sostituendo l'espressione (1.19) nella (1.17) si ottiene, infine, la (1.14).

### 1.3.1 Soluzione e discussione

Una volta stabilita l'equazione di evoluzione (1.12) che governa la densità di probabilità, il passo successivo è quello di risolvere tale equazione e di determinare la corrente  $\langle \dot{x} \rangle$  in accordo con la (1.17).

Prima di tutto, introduciamo le quantità

$$\hat{p}(x, t) := \sum_{n=-\infty}^{+\infty} p(x + nL, t) \quad (1.20)$$

$$\hat{J}(x, t) := \sum_{n=-\infty}^{+\infty} J(x + nL, t), \quad (1.21)$$

che rappresentano, rispettivamente, la densità di probabilità e la corrente di probabilità ridotte. Inoltre, considerando la condizione di normalizzazione (4.7) e la (1.17) si ricavano le seguenti condizioni:

$$\hat{p}(x + L, t) = \hat{p}(x, t) \quad (1.22)$$

$$\int_0^L \hat{p}(x, t) dx = 1 \quad (1.23)$$

$$\langle \dot{x} \rangle = \int_0^L \hat{J}(x, t) dx \quad (1.24)$$

Essendo  $p(x, t)$  soluzione dell'equazione di Fokker-Planck segue dalla (1.2) che anche  $p(x + nL, t)$  è per ogni intero  $n$  soluzione della stessa equazione. Inoltre, dal momento che l'equazione di Fokker-Planck è lineare, possiamo affermare che essa è soddisfatta anche dalla densità ridotta (1.20). Alla luce di queste nuove definizioni, a partire dalla (1.19), è, ora, possibile riscrivere l'equazione di continuità come segue

$$\frac{\partial}{\partial t} \hat{p}(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} \hat{J}(x, t) = 0 \quad (1.25)$$

dove la corrente di probabilità ridotta assume la seguente forma esplicita

$$\hat{J}(x, t) = - \left\{ \frac{V'(x)}{\rho} + \frac{k_B T}{\rho} \frac{\partial}{\partial x} \right\} \hat{p}(x, t). \quad (1.26)$$

Dunque, nota la corrente di particelle  $\langle \dot{x} \rangle$ , con le condizioni iniziali e con le condizioni periodiche al contorno, siamo in grado di risolvere l'equazione di Fokker-Planck.

Un interessante complemento della (1.18), si ottiene applicando ad ambo i membri della (1.25) l'operatore integrale  $\int_{x_0}^{x_0+L} x \hat{p}(x, t) dx$ ,

$$\langle \dot{x} \rangle = \frac{d}{dt} \left[ \int_{x_0}^{x_0+L} x \hat{p}(x, t) dx \right] + L \hat{J}(x_0, t), \quad (1.27)$$

dove  $x_0$  rappresenta una posizione di riferimento arbitraria. La corrente di particelle totale può, dunque, riguardarsi come somma del moto del “centro di massa”  $\left(\int_{x_0}^{x_0+L} x \hat{p}(x, t) dx\right)$  e del prodotto di  $L$  per la corrente di probabilità ridotta, calcolata nel punto di riferimento  $x_0$ . In particolare, quando la dinamica ridotta perviene ad uno stato stazionario, caratterizzato dalla condizione  $d\hat{p}(x, t)/dt = 0$ , allora  $\hat{J}(x_0, t) = \hat{J}^{st}$  diventa indipendente da  $x_0$  e da  $t$ , in accordo con le Equazioni (1.25) e (1.26) e la corrente di particelle assume la forma:

$$\langle \dot{x} \rangle = L \hat{J}^{st}. \quad (1.28)$$

In generale, la corrente  $\langle \dot{x} \rangle$  dipende dal tempo  $t$ , ma risulta chiaro che quando nella dinamica ridotta viene raggiunto lo stato stazionario, tale dipendenza svanisce.

Sebbene l’equazione originale (1.6) va intesa su tutto l’asse reale, in alcuni casi risulta naturale introdurre nel modello una condizione di periodicità, legata al periodo  $L$  del potenziale  $V(x)$ . In una tale situazione restano valide le (1.22)-(1.28) senza alcuna variazione. Si noti, inoltre, che la forma specifica della dinamica stocastica compare solo nella (1.26), le altre restano valide per una dinamica stocastica più generale.

Per ragioni fisiche ci si aspetta che la densità di probabilità  $\hat{p}(x, t)$  raggiunga lo stato stazionario  $\hat{p}^{st}(x)$  per  $t \rightarrow \infty$  e, quindi,  $\hat{J}(x, t) \rightarrow \hat{J}^{st}$ . Allora dalla rimanente equazione differenziale ordinaria del primo ordine (1.26) per  $\hat{p}^{st}(x)$  e dalla (1.22) segue che la funzione costante  $\hat{J}^{st}$  deve necessariamente essere nulla, e, dunque, la soluzione ricercata risulta essere della forma

$$\hat{p}^{st}(x) = C e^{-V(x)/k_B T} \quad (1.29)$$

dove

$$C := \frac{1}{\int_0^L e^{-V(x)/k_B T} dx},$$

mentre dalla (1.24) si deduce che nello stato stazionario la corrente di particelle risulta essere nulla

$$\langle \dot{x} \rangle = 0. \quad (1.30)$$

Si può dimostrare che per una equazione di Fokker-Planck di questo tipo la soluzione asintotica è unica ([2]), indipendentemente dalle condizioni iniziali. Inoltre, l'ipotesi che per  $t \rightarrow \infty$  lo stato stazionario viene raggiunto risulta essere confermata in maniera coerente in sé.

I risultati di cui sopra giustificano a posteriori l'assunzione che l'Equazione (1.6) modella un moto browniano sovrasmorzato sotto l'influenza di un bagno di calore che si trova all'equilibrio termico a temperatura  $T$ : di conseguenza, nello stato stazionario, l'Equazione (1.29) riproduce correttamente la distribuzione di Boltzmann e la corrente di particelle in media scompare, come richiesto dalla Seconda Legge della Termodinamica.

Si noti che se si considera il problema originario (1.6) esteso a tutto l'asse reale (con le condizioni al contorno naturali), allora la densità di probabilità  $p(x, t)$  non raggiungerà mai uno stato stazionario significativo (non banale): solo la densità ridotta  $\hat{p}(x, t)$ , associata alle condizioni al contorno periodiche, tende ad un limite significativo che risulta essere indipendente da  $t$ . Solo un procedimento di tal tipo, che lascia invariata la corrente di particelle, permette l'applicazione di concetti di base della meccanica statistica all'equilibrio.

Dal punto di vista concettuale, il modello ratchet semplificato di Smoluchowski e Feynman (1.6) ha un vantaggio cruciale rispetto al dispositivo ratchet originale: La Seconda Legge della Termodinamica non deve essere invocata come una sorta di *deus ex machina*. Nel modello semplificato, infatti, l'assenza di una corrente (1.30) segue direttamente dal modello base (1.6), senza alcuna ipotesi aggiuntiva.



## Capitolo 2

### Classificazione dei Motori Browniani

La conversione, o rettifica, di fluttuazioni casuali in lavoro utile viene detto “*effetto ratchet*”. Per modelli semplificati come quelli di cui si è discusso nel precedente capitolo, si è soliti adoperare in maniera equivalente termini del tipo “*motore browniano*”, “*rettificatore browniano*”, “*ratchet stocastico*”, o, semplicemente, “*ratchet*”.

La componente fondamentale dell’effetto ratchet risulta in una modifica del modello ratchet di Smoluchowski-Feynman (1.6), che comporta l’allontanamento del sistema dal suo equilibrio termico. Considerazioni di carattere generale forniscono i seguenti principi guidanti che devono essere osservati nella modellizzazione di un motore browniano qualsiasi:

- (i) La presenza di periodicità spaziale.
- (ii) Tutte le forze agenti e i gradienti devono essere mediamente nulli rispetto a spazio, tempo (nel caso di periodicità temporale) o campioni statistici (nel caso di fluttuazioni casuali).
- (iii) Le forze casuali (di origine termica, non termica, o anche di origine deterministica) devono avere un ruolo prominente.

- (iv) Il sistema deve essere condotto in maniera permanente al di fuori del suo equilibrio termico.
- (v) Non deve essere presente alcun tipo di simmetria che possa in qualche modo proibire un effetto ratchet a priori (rottura della simmetria). Quest'ultimo principio si traduce nella presenza di una corrente di particelle finita.

Come già ricordato in precedenza, relativamente all'ultima richiesta, esistono essenzialmente tre differenti modi per pervenire ad essa: Il primo, la simmetria di inversione spaziale del sistema periodico stesso si può rompere intrinsecamente, quindi, con l'assenza di perturbazioni di non equilibrio. Una seconda possibilità consiste nell'utilizzo di perturbazioni asimmetriche di non equilibrio  $f(t)$ . Tali perturbazioni possono essere di tipo stocastico o deterministico; in entrambi i casi esse comportano una asimmetria spaziale della dinamica. Una terza possibilità è quella di pervenire ad una rottura "spontanea" della simmetria per mezzo di un effetto collettivo in sistemi di non equilibrio accoppiati e perfettamente simmetrici (si veda, ad esempio, [18] e [23]). Si fa esplicitamente notare che, negli ultimi due casi si parla di una dinamica di motore browniano anche se non è necessariamente coinvolto un potenziale di tipo ratchet.

## 2.1 Principali tipi di ratchet

In accordo con le considerazioni di cui sopra, si consideri come modello base la dinamica stocastica unidimensionale sovrasmorzata:

$$\rho \dot{x}(t) = -V'(x(t), f(t)) + y(t) + F + \Lambda(t) \quad (2.1)$$

$$\langle \Lambda(t) \Lambda(s) \rangle = 2\rho k_B T \delta(t - s), \quad (2.2)$$

dove il potenziale risulta  $L$ -periodico rispetto alla posizione  $x$  per ogni possibile argomento  $f(t)$ , dunque:

$$V(x + L, f(t)) = V(x, f(t)) \quad \forall t, x. \quad (2.3)$$

Come già specificato in precedenza,  $\rho$  rappresenta il coefficiente di attrito viscoso, gli effetti dovuti alla componente inerziale sono trascurabili e le fluttuazioni termiche sono modellizzate per mezzo di un rumore bianco gaussiano non correlato  $\Lambda(t)$  con media nulla e intensità  $2\rho k_B T$ . Inoltre,  $F$  rappresenta una forza costante, detta “carico”. Dal momento che tale forza non soddisfa il principio (ii) citato in precedenza, la si può considerare non come parte del sistema, ma come una perturbazione imposta dall'esterno e, quindi, come parametro per studiare in che modo il sistema risponde ad esso. Infine,  $f(t)$  e  $y(t)$  sono funzioni periodiche o stocastiche del tempo  $t$ . Nel caso in cui tali funzioni (una o entrambe) siano un processo stocastico, si assume, per semplicità, che tale processo sia stazionario, e, in particolare, statisticamente indipendente dal rumore termico  $\Lambda(t)$  e dallo stato del sistema  $x(t)$ .

La quantità di particolare interesse risulta essere la corrente media delle particelle,  $\langle \dot{x} \rangle$  (definita in (1.13)) e nella maggior parte dei casi si concentra l'attenzione sul suo comportamento asintotico ( $t \rightarrow \infty$ ). Se  $f(t)$  e  $y(t)$  sono entrambi processi stocastici temporali, allora esiste ed è unico il limite stazionario per  $t$  che tende ad infinito. Se, invece, le funzioni  $f(t)$  e  $y(t)$  sono entrambe, o solo una di esse, periodiche rispetto al tempo  $t$ , allora si assume che esista e sia unico l'andamento periodico per  $t$  che tende all'infinito. Sia per processi stocastici che per processi periodici, la corrente di particelle al limite può essere identificata (per ragioni di ergodicità) con la velocità media rispetto al tempo di una singola realizzazione  $x(t)$  della dinamica stocastica (2.1), e, quindi, con probabilità pari ad 1 si ha che:

$$\langle \dot{x} \rangle = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{x(t)}{t} \quad (2.4)$$

indipendentemente dalla condizione iniziale  $x(0)$  ([40]). Inoltre, se il potenziale  $V(x, f(t))$  risulta essere spazialmente simmetrico ( $V(-x, f(t)) = V(x + \Delta x, f(t))$ ), e se allo stesso tempo risulta simmetrica la funzione  $y(t)$ , sia essa un guidante deterministico periodico<sup>1</sup> o un

---

<sup>1</sup>Se  $T$  è il periodo temporale fondamentale, la condizione di simmetria prende la forma  $-y(t) = y(t + T/2)$  per ogni  $t$ .



processo stocastico<sup>2</sup>, allora si ha come risultato una corrente nulla.

È possibile suddividere i modelli ratchet derivanti dalla (2.1) in due classi fondamentali (si veda, ad esempio [40] oppure [36]). Nella prima sono raggruppati i modelli con la funzione  $y(t) \equiv 0$ , ovvero i così detti “*pulsating ratchet*”. La seconda classe, invece, è costituita dai modelli nei quali  $f(t) \equiv 0$ , detti “*tilting ratchet*”.

### 2.1.1 I ratchet di tipo pulsating

Si consideri uno schema ratchet di tipo pulsating, ossia si consideri una dinamica stocastica della forma

$$\rho\dot{x} = -V'(x, f(t)) + \Lambda(t), \quad (2.5)$$

alla quale siano affiancate la relazione di fluttuazione-dissipazione (2.2) per il rumore termico  $\Lambda(t)$  e la condizione di periodicità (2.3) per il potenziale. Sia, inoltre,  $f(t)$  una funzione non direzionata temporalmente periodica o un processo stocastico stazionario. Come si evince dal confronto con il modello di tipo generale (2.1), si è posto pari a zero il carico  $F$ , dal momento che questo caso risulta generalmente più interessante.

Nella categoria dei pulsating ratchet uno schema ricorrente è quello dei ratchet “on-off”. Un tale schema è stato introdotto in uno specifico contesto teorico nel 1987 da Bug e Berne [9] ed in seguito, nel 1992, reinterpretato in maniera indipendente come un concetto teorico a carattere generale da Ajdari e Prost [11]. Nella sua forma più recente questo schema appare molto semplice e la predetta occorrenza dell’effetto ratchet è stata verificata per mezzo di una serie di implementazioni sperimentali. Il modello è un caso particolare della dinamica sovrasmorzata di moto browniano unidimensionale (2.5), ossia

$$\rho\dot{x} = -V'(x(t)) [1 + f(t)] + \Lambda(t), \quad (2.6)$$

---

<sup>2</sup>Ovvero tutte le proprietà statistiche del processo  $-y(t)$  risultano le stesse del processo  $y(t)$ .

dove  $V(t)$  è un potenziale ratchet asimmetrico e spazialmente periodico. La funzione  $f(t)$  può, invece, assumere solo due valori  $\pm 1$ , in modo tale che il potenziale in (2.6) possa essere acceso (“on”) o spento (“off”).

Nel caso più semplice il potenziale  $V(t)$  ha un massimo ed un minimo in ogni periodo spaziale  $L$  (un esempio è illustrato in Figura 2.1), la differenza di potenziale tra i massimi ed i minimi è una quantità molto più grande dell’energia termica  $k_B T$  e  $f(t)$  è una funzione temporalmente periodica con un lungo tempo di permanenza nella stato  $+1$  (potenziale on). Dal punto di vista qualitativo, si può dire che si verifica un trasporto netto di particelle nel verso positivo quando i minimi di  $V(x)$  sono più prossimi ai massimi loro vicini verso destra piuttosto che quelli verso sinistra (in questo caso si parla di “ratchet on-off in avanti”), quando, invece, avviene il contrario si verifica un trasporto nel verso negativo. Dal punto di vista quantitativo, invece, in [11] si può trovare una espressione analitica in forma chiusa della corrente media  $\langle \dot{x} \rangle$ , a parte una funzione dell’errore, che deve essere valutata numericamente. Con scelte di  $V(x)$  e  $f(t)$  di carattere più generale l’analisi quantitativa diviene, evidentemente, più complessa.

Un secondo modello ricorrente nella categoria dei pulsating ratchet è il così detto ratchet a “potenziale fluttuante”. Tale modello è stato introdotto in contemporanea nel 1994 da Astumian e Bier [12] e da Prost, Chauwin, Peliti ed Ajdari [15]. Il modello è caratterizzato dallo stesso tipo di dinamica sovrasmorzata del ratchet on-off espressa nella (2.6), fatta eccezione per l’ampiezza delle modulazioni  $f(t)$  che non sono più ristrette ai soli due valori  $\pm 1$ . In altre parole, il potenziale dipendente dal tempo  $V(x)[1 + f(t)]$ , al quale è soggetta la particella browniana  $x(t)$ , ha sempre la stessa forma ma la sua ampiezza varia nel corso del tempo tra due o più valori. In questa ottica, lo schema on-off può essere incluso come caso particolare di questo tipo di ratchet.

Una prima fondamentale, e completamente generale, caratteristica dello schema ratchet con potenziale fluttuante segue immediatamente dall’Equazione (2.6): all’interno di ogni periodo spaziale vi sono valori di  $x$  nei quali la funzione  $V'(x)$  assume valore nullo. Questi valori non

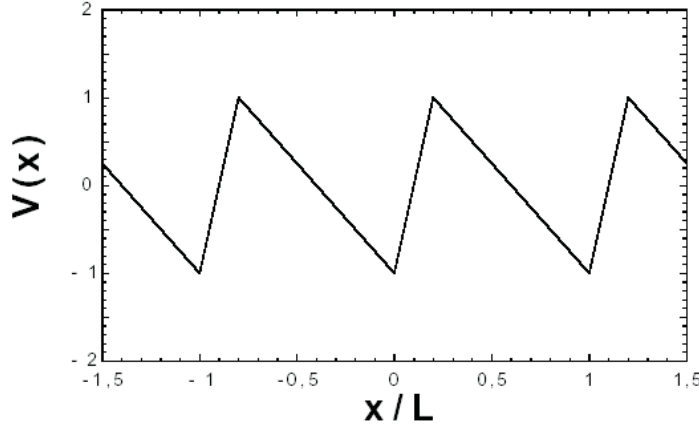


Figura 2.1: Illustrazione schematica di un potenziale ratchet  $V(x)$  lineare e asimmetrico a “dente di sega” che consiste di una combinazione continua di due tratti lineari per ciascun periodo  $L$ , uno con pendenza negativa, l’altro con pendenza positiva.

possono essere assunti da  $x(t)$  nella dinamica sovrasmorzata (2.6) senza l’aiuto delle fluttuazioni  $\Lambda(t)$ . In altre parole, nel contesto di ratchet sovrasmorzato con potenziale fluttuante, il rumore termico risulta indispensabile se si vuole ottenere una corrente finita  $\langle \dot{x} \rangle$ . Una seconda conclusione di carattere del tutto generale è che solo i potenziali  $V(x)$  asimmetrici ammettono un effetto ratchet. Infatti, si vede facilmente che il potenziale  $V(x)[1 + f(t)]$  che compare nella (2.6), soddisfa la condizione di simmetria se e solo se risulta simmetrico il potenziale  $V(x)$ : inoltre, risulta ovvio che un potenziale simmetrico nella (2.6) comporta sempre una corrente  $\langle \dot{x} \rangle$  nulla, qualunque siano le proprietà di  $f(t)$ . L’attenzione, allora, si pone su modelli non banali, tra i quali i più diffusi presentano potenziali  $V(x)$  asimmetrici associati a funzioni  $f(t)$  simmetriche.

Si consideri, ora, un altro caso particolare della dinamica stocastica (2.5), della forma

$$\rho \dot{x}(t) = -V'(x(t) - f(t)) + \Lambda(t). \quad (2.7)$$

Al solito, si considera il limite sovrasmorzato e le fluttuazioni termiche sono modellate da un rumore bianco gaussiano non direzionato  $\Lambda(t)$  di intensità  $2\rho k_B T$ . Inoltre,  $V(x)$  è un potenziale periodico, ma non necessariamente asimmetrico, di periodo  $L$ . In tal modo, il potenziale effettivo cui è soggetta la particella nella (2.7) “viaggia” lungo l’asse  $x$  in accordo con la funzione  $f(t)$ , che può essere di natura sia deterministica che stocastica.

Introducendo la variabile ausiliaria

$$y(t) := x(t) - f(t) \quad (2.8)$$

nella (2.7), si ottiene

$$\rho \dot{y}(t) = -V'(y(t)) - \rho \dot{f}(t) + \Lambda(t), \quad (2.9)$$

da cui si ricava che la velocità media del problema iniziale risulta

$$\langle \dot{x} \rangle = \langle \dot{f} \rangle + \langle \dot{y} \rangle. \quad (2.10)$$

La scelta più naturale, suggerita anche dalla terminologia adoperata per riferirsi a potenziali di questo tipo (“potenziali viaggianti”), ricade su funzioni  $f(t)$  con una deriva sistematica che cresce con  $t$ , per esempio,  $f(t) = ut$ , con una “spinta viaggiante”  $u$  costante. In altre parole, il potenziale  $V(x - f(t))$  nella (2.7) è dato da una sequenza periodica di “buche” (minimi locali del potenziale), che viaggiano ad una velocità costante  $u$  lungo l’asse  $x$ . Da ciò segue che la (2.7) modella alla base il principio operante di un meccanismo pompante ad elica o di tipo elica, in presenza di perturbazioni casuali. Da un punto di vista qualitativo, ci si aspetta che la particella browniana  $x(t)$  sia incanalata nella direzione delle buche del potenziale viaggiante. Si noti, inoltre, che con la (2.10), la dinamica ausiliaria (2.9) descrive il ben noto moto sovrasmorzato in un potenziale inclinato di tipo “washboard”<sup>3</sup> (si veda, ad esempio, [4]). Risulta interessante studiare schemi di tal tipo, in quanto in essi avviene che un potenziale simmetrico  $V(x)$  è sufficiente per generare una corrente non nulla. In particolare, in questo contesto il termine “ratchet” non fa riferimento necessariamente ad un potenziale asimmetrico. Si noti che

---

<sup>3</sup>Si noti che una velocità nel verso positivo corrisponde ad un washboard inclinato verso sinistra.

meccanismi di potenziale ratchet viaggiante rappresentano il principio operante di una grande varietà di importanti motori (in gran parte meccanici).

### 2.1.2 I ratchet inclinati

La seconda classe di motori browniani è costituita dai ratchet inclinati (tilting ratchet), per i quali  $f(t) \equiv 0$  che, dunque, sono caratterizzati da una dinamica stocastica sovrasmorzata unidimensionale del tipo

$$\rho \dot{x}(t) = -V'(x(t)) + y(t) + \Lambda(t). \quad (2.11)$$

Qui  $V(x)$  è un potenziale periodico di periodo  $L$ ,  $\Lambda(t)$  è un rumore bianco gaussiano di intensità  $2\rho k_B T$  e  $y(t)$  è una forza non all'equilibrio, additiva e non distorta. Tale forza può essere sia un processo stocastico (in particolare indipendente sia da  $\Lambda(t)$  che da  $x(t)$ ) che una funzione periodica del tempo. Per quanto riguarda la forza carico  $F$  presente nella (2.1), al solito, si fa riferimento al caso  $F = 0$  che risulta essere il caso di maggiore interesse.

In accordo con quanto detto nel capitolo precedente, il trasporto di particelle indotto dal rumore termico avviene quando il sistema è portato in maniera permanente lontano dalla sua configurazione di equilibrio e non esibisce una simmetria di inversione spaziale. Nel modello (2.11) questi requisiti possono essere raggiunti perseguendo due diverse strade: La prima possibilità è quella di considerare un potenziale ratchet  $V(x)$  asimmetrico insieme con una perturbazione  $y(t)$  simmetrica rispetto all'inversione del tipo  $y(t) \mapsto -y(t)$ . Questo schema porta ad una “forza ratchet fluttuante” se  $y(t)$  è un processo stocastico, oppure ad “rocking ratchet” se  $y(t)$  è una funzione periodica di  $t$ . La seconda possibilità è, invece, rappresentata da una combinazione di un potenziale  $V(x)$  spazialmente simmetrico ed una simmetria rotta di  $y(t)$ . Questo schema viene detto “ratchet asimmetricamente inclinato” e rappresenta una situazione particolarmente naturale in molti sistemi sperimentali.

Una ulteriore e non meno importante classe di ratchet è caratterizzata da modelli della forma (2.1), (2.3) dove risulta  $y(t) \equiv 0$  e  $f(t) \equiv 0$ , con una dipendenza spaziale o temporale della temperatura  $T$  presente nella (2.2) (rispettivamente, “ratchet Seebeck” e “ratchet di temperatura”). Nel caso di una temperatura con dipendenza spaziale, si assume che  $T(x)$  sia periodica di periodo  $L$ , così come  $V(x)$ . Se, invece, la temperatura ammette una dipendenza temporale, allora si assume che  $T(t)$  ammetta un comportamento stazionario, sia essa una funzione periodica o stocastica.

Si noti che l’idea principale della classificazione di cui sopra è quella di identificare differenti modelli minimali di base. Chiaramente, vi sono svariate combinazioni e generalizzazioni possibili. Estensioni che vale la pena di ricordare includono, ad esempio: uno schema che sia simultaneamente di tipo pulsating e inclinante; gli effetti inerziali finiti  $m\ddot{x}(t)$ ; due dimensioni spaziali; la frizione che sia dipendente dallo spazio o dal tempo; deviazioni dalla periodicità spaziale nella forma di un qualche disordine spaziale estinto; la sovrapposizione di successivi contributi periodici con periodi non commensurabili; modelli con variabili di stato spazialmente discretizzate; ed effetti collettivi di più motori browniani agenti.

## 2.2 Applicazioni biologiche: pompe e motori molecolari

Si consideri una reazione chimica isoterica in presenza di una proteina che svolga il ruolo di catalizzatore, ad esempio un enzima. Nel caso più semplice, la reazione può essere descritta da una singola coordinata di reazione che passa ciclicamente attraverso un determinato numero di stati chimici. Un modello che ben si adatta ad una simile situazione è, dunque, quello di una particella browniana sovrasmorzata (che rappresenta proprio la coordinata di reazione) soggetta a fluttuazioni termiche ed immersa in un potenziale periodico. I minimi locali in un singolo periodo rappresentano gli stati chimici e il passaggio attraverso un ciclo chimico nell’una o nell’altra direzione è monitorato mediante uno spostamento (in avanti o indietro) della

coordinata di reazione pari ad un periodo spaziale. Completare un ciclo in una direzione vuol dire che una quantità di molecole reagenti sono state catalizzate in molecole prodotto, viceversa un ciclo nella direzione opposta corrisponde ad una reazione inversa.

Nonostante un tale modello semplificato rientri nella categoria dei ratchet di Smoluchowski-Feynman (1.6), l'assenza di una corrente netta segnala che siamo in presenza di un processo chimico all'equilibrio, ovvero le concentrazioni dei reagenti e dei prodotti sono ai loro valori di equilibrio e, dunque, in media non risentono dell'azione dell'enzima catalizzatore.

Se le concentrazioni dei reagenti e dei prodotti sono lontani dalla proporzioni di equilibrio, allora la molecola catalizzatore entra nel ciclo di reazioni chimiche preferibilmente in una direzione, in maniera tale che la reazione prosegua verso l'equilibrio. Nel corrispondente modello ratchet di Smoluchowski-Feynman, al potenziale periodico deve essere, allora, affiancata una inclinazione (tilt) costante e la dinamica stocastica diviene del tipo:

$$\rho \dot{x}(t) = -V'(x(t)) + F + \Lambda(t). \quad (2.12)$$

Si noti che nonostante l'ambiente del catalizzatore sia al di fuori della sua configurazione di equilibrio, così come le concentrazioni dei reagenti e dei prodotti coinvolti, le proprietà del rumore ambientale casuale e del meccanismo dissipativo nella (2.12) sono ancora le stesse del sistema all'equilibrio descritto dalla (1.6).

Generalmente, una o più transizioni tra stati chimici possono essere accompagnate (in maniera casuale o deterministica) da una variazione della forma geometrica della molecola catalizzatore ("accoppiamento meccanochimico"). Transizioni tra configurazioni di tal tipo possono, allora, essere utilizzate per produrre lavoro meccanico. Attraverso la direzione preferenziale nella quale queste transizioni si ripetono nel tempo, è possibile accumulare, in maniera sistematica, energia meccanica utile mediante l'energia chimica ottenuta tenendo le concentrazioni dei reagenti e dei prodotti lontano dal loro equilibrio. Questa conversione di energia chimica in energia meccanica ricorda in qualche modo il lavoro di un motore macroscopico a combu-

stione, ad eccezione del fatto che il tutto ha luogo su scala molecolare e, dunque, devono essere considerate anche le fluttuazioni termiche.

Similmente alla coordinata di reazione chimica, nel caso più semplice le variazioni della configurazione geometrica possono essere descritte da una singola coordinata meccanica che originariamente assume valori lungo una circonferenza, ma che può essere facilmente convertita sull'asse reale, attraverso una descrizione periodica. In assenza di reazioni chimiche, per la variabile di stato meccanica interviene una ulteriore dinamica del ratchet di Smoluchowski-Feynman (1.6). Una maniera suggestiva di introdurre l'effetto della reazione chimica è uno schema con potenziale viaggiante, del tipo (2.7) e, quindi

$$\rho \dot{x}(t) = -V'(x(t) - f(t)) + \Lambda(t). \quad (2.13)$$

Qui  $x(t)$  e  $f(t)$  rappresentano, rispettivamente, variabili di stato meccanico e chimico. In tal modo, il potenziale viaggiante procede in una direzione preferenziale in accordo con la reazione chimica, portando con sé la coordinata meccanica lungo la stessa direzione. Si fa esplicitamente notare che esiste anche una reazione inversa dalla variabile di stato meccanico a quella di stato chimico. Un'altra possibilità è che, invece di un potenziale viaggiante, il processo chimico dia luogo ad un potenziale fluttuante al quale è soggetta la coordinata meccanica, o, ancora, ad un più generale potenziale periodico.

Questo schema di tipo generale sembra essere utilizzato in natura da numerosi processi di trasporto intracellulare. Un esempio sono le “pompe molecolari” (gli enzimi) all'interno delle membrane biologiche, che trasferiscono ioni o piccole molecole da un lato all'altro della membrana catalizzando ATP (adenosina trifosfato) in ADP (adenosina difosfato) e Pi (fosfato inorganico). Un altro esempio sono i “motori molecolari” (di cui ci occuperemo di seguito), che, ancora mediante l'utilizzo dell'energia fornita dall'idrolisi di una molecola di ATP, sono in grado di muoversi lungo filamenti di polimeri intracellulari.



## 2.3 Le proteine motore

La capacità di movimento è una caratteristica comune a tutte le cellule viventi, delle quali alcune evolvono in una grande varietà di proteine per produrre forza e moto. Questa è la funzione primaria delle così dette “*proteine motore*”. Queste proteine rappresentano dei micro motori che prendono energia chimica da una molecola “carburante”, l’adenosina trifosfato (ATP), e la restituiscono sotto forma di lavoro meccanico. La loro funzione è, dunque, simile a quella del motore di una macchina, che prende energia chimica dal petrolio e la restituisce sotto forma di energia meccanica del moto della macchina. La maggior parte della mobilità delle cellule eucariote è prodotta da proteine motore che interagiscono con polimeri di proteine.

Le proteine motore possono essere raggruppate in tre diverse “superfamiglie”, mentre per quanto riguarda i polimeri ne esistono di tre tipi (si veda, ad esempio, [28]). La prima grande superfamiglia è quella delle miosine, costituita da proteine che si muovono lungo polimeri di actina. La loro principale funzione è quella di produrre la forza relativa alle cellule muscolari, ma sono anche coinvolte nel movimento di cellule non muscolari e di svariati organelli intracellulari. Proseguendo, vi sono poi i microtubuli motore che possono essere suddivisi in due superfamiglie note come le kinesine e le dineine, che si muovono lungo microtubuli. Queste proteine sono coinvolte nella mitosi cellulare, nel movimento di organelli intracellulari e di flagelli eucariotici.

I polimeri, l’actina e i microtubuli sono strutture molto dinamiche che possono allungarsi e restringersi nel citoplasma. Quando i polimeri variano la loro lunghezza possono anche produrre forze e l’aggiunta di un monomero alla coda di un polimero può spingere in avanti membrane o organelli cellulari. Gran parte della forza che permette alle cellule eucariote di muoversi si pensa sia generata proprio dalla formazione di polimeri.

Anche le cellule procariote hanno proteine motore; un esempio è fornito da un motore a rotazione trovato nella membrana più esterna di tali cellule. Questo tipo di motore agisce facendo ruotare i flagelli che a loro volta diventano causa di un trasporto di batteri. Oltre alle protei-

ne motore fin qui descritte, esistono numerose altre proteine capaci di generare movimento ed esercitare forza (nonostante la loro principale funzione non sia quella di agire come proteine motore). Un esempio è rappresentato dall'RNA polimerase, capace di produrre forze molto intense quando discende lungo una sequenza del DNA. Un altro esempio è l'ATP sintasi (o sintetasi), una proteina che sintetizza ATP, che opera come un motore rotatorio che guida protoni. Questa proteina forma un poro attraverso la membrana mitocondrica, e il flusso di protoni attraverso tale poro genera un asse di rotazione nel centro della proteina. Il moto di tale asse guida una reazione chimica che sintetizza ATP in adenosina difosfato (ADP) e fosfato.

Di seguito si porrà l'attenzione sulla superfamiglia delle miosine, il cui meccanismo di movimento risulta, per alcuni versi, noto. In realtà, recenti studi hanno dimostrato che le miosine e le kinesine presentano strutture interne e meccanismi funzionali molto simili, al punto che spesso vengono considerate come elementi di un'unica grande famiglia di motori di proteine.

## 2.4 La superfamiglia delle miosine

Il movimento cellulare, la contrazione muscolare, la citokinesi, il passaggio attraverso le membrane e la trasmissione di segnali, sono tutti processi guidati dalle miosine che si muovono lungo i filamenti di actina in una direzione preferenziale. Fino ad oggi l'analisi filogenetica ha identificato 17 classi distinte di miosina (si veda, ad esempio, [30]). Tali classi sono indicate come miosine I-XVII (come riportato in Figura 2.2) e la maggior parte delle conoscenze relative alla struttura, al meccanismo di azione e alle proprietà delle miosine è stata raggiunta attraverso lo studio della Miosina II "convenzionale" (ovvero, quella muscolare).

Tutte le miosine sono composte da tre regioni funzionali:

1. Un dominio motore (la testina) la cui sequenza interna è ben conservata in tutte le classi delle miosine. Le strutture di tale dominio sono state determinate per vari tipi di Miosina II. In particolare, le testine mostrano un nucleo che costituisce un dominio motore

(catalitico) con un sito (relativamente scoperto) di aggancio per l'ATP ed una interfaccia di attacco con l'actina seguita da una regione di "trasformazione" che collega il dominio motore interno al dominio di aggancio per le catene deboli. La struttura del motore interno è simile a quella delle kinesine, che costituiscono i motori basati sui microtubuli.

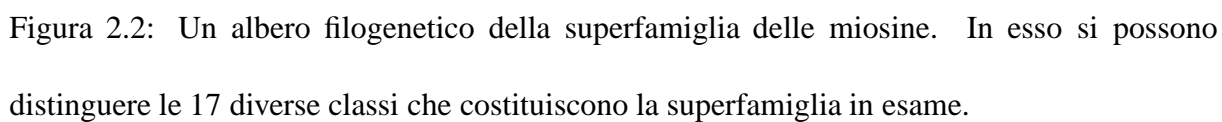
2. Un dominio di aggancio per le catene deboli ( o "lever-arm") composto da una lunga elica di lunghezza variabile.
3. Una regione coda la cui sequenza risulta essere estremamente variabile in lunghezza, composizione ed organizzazione. Sebbene l'identità ed i ruoli di molti domini coda devono ancora essere stabiliti, si è portati a credere che essi siano coinvolti nel processo di determinazione della localizzazione cellulare e delle funzioni della miosina (per esempio, assemblamento di filamenti e aggancio di carichi).

## 2.5 Il sistema actina-miosina

Il sistema actina-miosina coinvolto nel processo di contrazione muscolare costituisce un utile strumento nella comprensione del modo in cui le proteine motore agiscono nel trasformare energia chimica derivante dall'ATP in forza, moto e lavoro meccanico. Le cellule del muscolo scheletrico sono cellule molto grandi, che possono raggiungere svariati centimetri di lunghezza e circa  $60\text{ }\mu\text{m}$  di diametro. L'apparato contrattile consiste di unità ripetitive, note come sarcomeri (Figura 2.3) che a riposo constano di due insiemi di filamenti (spessi e sottili) parzialmente sovrapposti. In Figura 2.3 sono, inoltre, illustrati in dettaglio i diversi livelli di organizzazione strutturale delle fibre che costituiscono il muscolo scheletrico. In Figura 2.4, invece, sono evidenziate le quattro principali proteine contenute nei filamenti del muscolo striato: actina, tropomiosina, troponina e miosina. I filamenti sottili sono composti dalle prime tre proteine, scivolano internamente da entrambi i lati del sarcomero e interagiscono con i filamenti spessi

nella zone di sovrapposizione, mentre i filamenti spessi sono in primo luogo formati da miosina e occupano il centro del sarcomero. Quando un muscolo si contrae, i filamenti rimangono di lunghezza costante e scivolano l'uno verso l'altro, avvicinando i due estremi del sarcomero, e, di conseguenza, restringendo il muscolo. Ad un ingrandimento ancora maggiore, i così detti "cross-bridges", ovvero i ponti trasversali che traggono origine dai filamenti di miosina, si estendono attraverso lo spazio che intercorre tra i filamenti ed interagiscono con i filamenti di actina nella regione di sovrapposizione. Questi cross-bridges sono composti dalle regioni della testa della molecola di miosina. Una serie di studi hanno mostrato che la loro interazione con l'actina e l'ATP rappresenta il fenomeno che è alla base della genesi del moto relativo tra i due insiemi di filamenti.

Il meccanismo fin qui descritto, e, quindi, lo scivolamento reciproco di due insiemi di filamenti, alimentato dalle proteine motore, è considerato un valido strumento atto a descrivere una vasta gamma di processi di movimento che traggono energia dalla miosina e dai microtubuli motore all'interno di cellule muscolari e non.



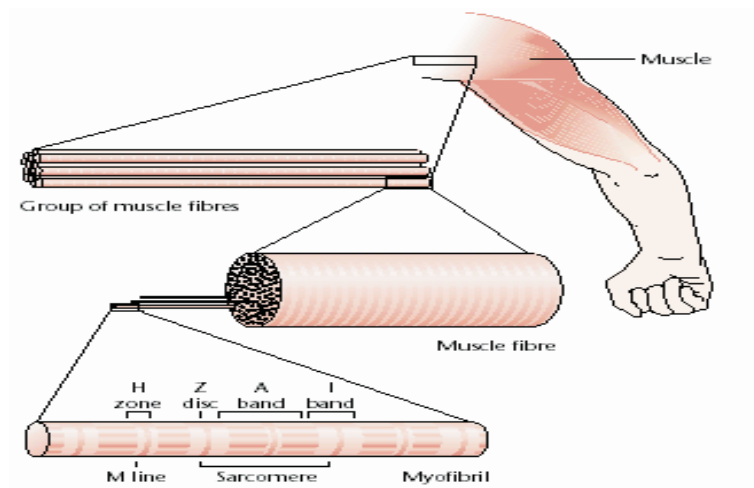


Figura 2.3: Livelli di organizzazione strutturale in un tipico muscolo scheletrico.

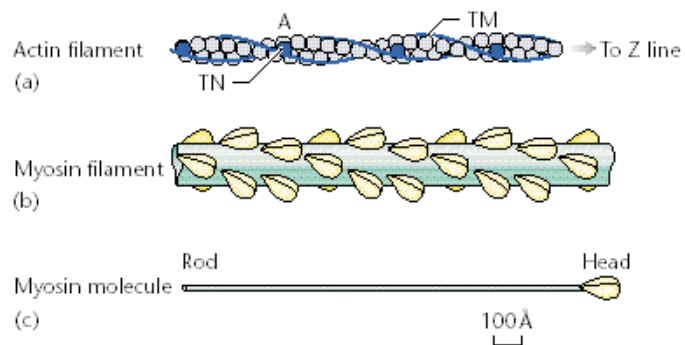


Figura 2.4: Struttura molecolare delle quattro principali proteine contenute nei filamenti del muscolo striato.



## Capitolo 3

# Un modello fenomenologico per la Miosina II

### 3.1 La teoria del Lever-arm ed il potenziale Washboard

Nel 1985 Yanagida, Arata e Oosawa pubblicano un articolo [7] nel quale, tra l'altro, descrivono un dispositivo adatto a misurare la distanza percorsa da un filamento di actina in interazione con una testina di Miosina II<sup>1</sup> durante un ciclo completo di ATP. In condizioni di basso carico applicato al filamento di actina il loro apparato sperimentale forniva misure che raggiungevano i 60 nm. Tale valore è in evidente disaccordo con lunghezze appartenenti all'intervallo (4, 10) nm ottenute per mezzo di altri apparati sperimentali (vedi [14] e [19]) e che, invece,

---

<sup>1</sup>Di seguito in luogo di "Miosina II" sarà adoperato il termine "miosina" (a meno che non si ritenga necessario sottolineare la classe in esame), dal momento che gli studi, qui riportati, si riferiscono tutti alla stessa classe di miosine.



risultano del tutto coerenti con le conclusioni ottenute applicando la teoria del *Lever-arm* (vedi [16] e [17]). Sulla base delle conoscenze attuali, quest'ultimo è diffusamente ritenuto idoneo per la descrizione del meccanismo di produzione della forza responsabile dello scivolamento. Una sua possibile schematizzazione (si veda, ad esempio, la rappresentazione grafica fornita in Figura 3.1<sup>2</sup>) è la seguente:

- l'aggancio di una molecola di ATP sul sito catalitico della testina di miosina produce il distacco di quest'ultima dal filamento di actina;
- la successiva idrolizzazione (che avviene in circa 10 ms) dell'ATP scinde quest'ultima in ADP e Pi e libera circa  $20 k_B T$ ; l'idrolisi è accompagnata da una sensibile rotazione del collo della testina di miosina;
- in relazione all'actina, l'affinità con la miosina aumenta quando si passa dal complesso M. ATP al complesso M. ADP. Pi e pertanto in quest'ultimo stato chimico la testina di miosina ha un'alta probabilità di legarsi ad un sito di actina; tale legame è reversibile per cui essa può visitare più di un sito di actina;
- quando la testina di miosina è legata ad un sito di actina può avvenire la rotazione inversa del collo (*colpo di frusta*); a tale movimento segue il rilascio del radicale fosforico Pi e l'insorgenza di variazioni conformazionali in una parte della coda della miosina<sup>3</sup>, detta "regione di cerniera";

---

<sup>2</sup>Per un maggiore livello di dettaglio si rimanda all'URL [42] nel quale si può trovare anche un'interessante animazione grafica.

<sup>3</sup>Le variazioni strutturali che avvengono in seguito al colpo di frusta non sono state ancora del tutto chiarite. Sebbene riferito alla kinesina un possibile meccanismo è descritto in [31]; gli stessi autori, comunque, ne suggeriscono l'applicazione anche al caso delle miosine.

- la precedente fase è reversibile, nel senso che un radicale fosforico  $P_i$  può ricombinare il complesso  $M \cdot ADP \cdot P_i$ ; se ciò non avviene, invece, i cambi conformazionali nella regione di cerniera producono, con alta probabilità, lo scivolamento del filamento di actina al quale segue il rilascio (in circa 2 ms) della molecola di ADP;
- la testina resta legata al sito di actina fino all'arrivo di una nuova molecola di ATP; ciò provoca il ritorno alla posizione originaria della testina stessa e la prepara per un altro ciclo di contrazione.

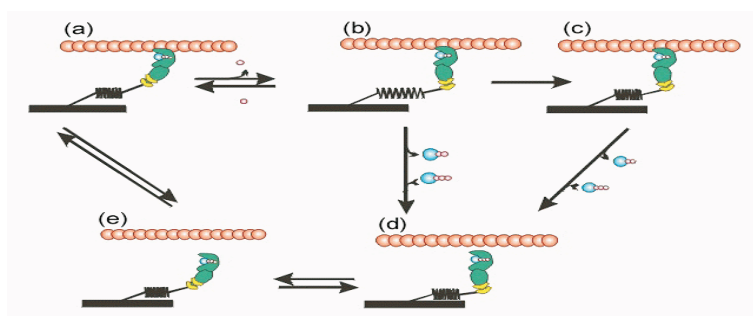


Figura 3.1: Questo schema mostra gli stati meccanochimici essenziali che riassumono il meccanismo di produzione della forza responsabile dello scivolamento secondo la teoria del Lever-arm.

Dunque, facendo riferimento esclusivamente al fenomeno meccanico della generazione di una forza responsabile del movimento, si può affermare che la teoria del Lever-arm è di natura prettamente deterministica: ad ogni ciclo di ATP corrisponde un colpo di frusta a cui fa seguito uno scivolamento del filamento di actina di lunghezza costante e verso prefissato. In tale visione c'è quindi un “*accoppiamento forte*” tra ciclo di ATP e movimento reciproco delle proteine.

D'altra parte, il gruppo di ricerca diretto da T. Yanagida, allo scopo di determinare con accuratezza sempre maggiore la distanza di scivolamento, ha migliorato o, addirittura, prodotto in proprio la tecnologia necessaria. Nell'apparecchiatura utilizzata per i più recenti esperimenti,

una testina di miosina è fissata alla punta di un micro-ago e portata in prossimità di un filamento di actina a sua volta fissato con “pinzette ottiche” sopra un vetrino che funge da supporto; in questo contesto viene misurata e registrata la deflezione dell’ago rispetto al suo punto di equilibrio. Da queste registrazioni emergono almeno tre caratteristiche notevolmente in disaccordo (vedi, ad esempio, [21]) con la teoria dell’accoppiamento forte:

1. la distanza percorsa dalla testina di miosina non è costante; alcuni tra gli spostamenti osservati raggiungono la misura di circa 30 nm;
2. lo spostamento complessivo è il risultato di un numero casuale di salti la cui ampiezza è, con buona approssimazione, costante e pari alla distanza tra due monomeri di actina; tra due salti consecutivi la testina di miosina oscilla in maniera casuale intorno ad una particolare posizione di equilibrio;
3. alcuni di questi salti hanno il verso contrario (nel seguito denominati *salti all’indietro*) a quello seguito dalla maggioranza (*salti in avanti*).

Sembrerebbe, quindi, non sussistere la corrispondenza uno-a-uno tra idrolisi dell’ATP ed evento meccanico nella testina di miosina. Inoltre, la forte rilevanza di fattori dipendenti dal caso porta direttamente a ipotizzare un contributo preminente fornito dall’agitazione termica. Per tale motivo si ipotizza l’esistenza di un “*accoppiamento debole*” tra un ciclo di una molecola di ATP e la dinamica del sistema actina-miosina (vedi, ad esempio, [26]).

La complessiva controversia scientifica tra i sostenitori di queste due modalità di accoppiamento è stata ampiamente illustrata nell’articolo [24]. Lo scopo del lavoro proposto in tale tesi è di integrare la teoria del Lever-arm con elementi di natura aleatoria: in particolare, ci si propone di ampliare un modello fenomenologico presentato in [43] inglobando in esso gli effetti dello scivolamento dovuto al colpo di frusta. Questa integrazione fornisce una buona validazione dei dati sperimentali relativi allo scivolamento della testina di miosina ottenuti in [21] sotto varie condizioni di carico. Precisamente, l’idea che si vuole dimostrare attraverso un’analisi

comparativa di risultati teorici con quelli ottenuti negli esperimenti è quella che, nell'intervallo temporale che intercorre tra l'idrolisi di una molecola di ATP e il rilascio definitivo del radicale fosforico, la posizione della testina di miosina è determinata sia da uno spostamento legato al Lever-arm che dall'azione del moto browniano che include una forza macroscopica non deterministica con uno spostamento medio netto non nullo. Una forza di tal tipo, orientata e direzionata, si può pensare essere originata dalle variazioni di stato chimico che avvengono all'interno della testina di miosina e che sono alimentate da energia fornita dalla stessa testina. Questa prospettiva risulta essere coerente con la nozione di “*potenziale guida effettivo*” nel senso di Wang e Oster [41]. In tal modo, l'accoppiamento tra ciclo di ATP ed effetto meccanico assumerebbe connotati di minore rigidità e la dinamica del sistema actina-miosina potrebbe, in definitiva, mostrare quegli aspetti di maggiore variabilità descritti nei precedenti punti 1. ÷ 3.

Nel prossimo paragrafo, con riferimento a [43], sarà descritto con maggiore dettaglio la congetturata dinamica aleatoria introdotta precedentemente. Ci si propone, inoltre, di mostrare come, adottando tale punto di vista, risulta possibile affrontare un punto chiave della controversia in questione. Nel già citato articolo [24] si accenna all'importanza della lunghezza del collo della testina di miosina e nella teoria del Lever-arm lo scivolamento è direttamente proporzionale a tale quantità. Questo implica che, ad esempio, il dimezzamento del collo comporterebbe un dimezzamento della lunghezza di scivolamento. La cosa sembra essere confermata dagli esperimenti in [27]. Al contrario, analoghi esperimenti condotti dal gruppo di Yanagida mostrano soltanto lievi variazioni nello spostamento complessivo della testina di miosina, anche nel caso in cui il collo venga rimosso del tutto.

Nel tentativo di riconciliare questo palese disaccordo, si assume che lo spostamento  $X$  della testina di miosina durante un ciclo completo di ATP possa, in generale, essere descritto per mezzo di una combinazione lineare del tipo:

$$X = aX_A + dX_D \quad (3.1)$$

dove  $X_A$  denota lo spostamento indotto dagli effetti termici direzionati e  $X_D$  lo spostamento dovuto al colpo di frusta, e dove  $a$  e  $d$  sono due costanti che possono assumere soltanto i valori 0 e 1. Si noti che il caso  $a = 0$  e  $d = 1$  restituisce un modello che rientra nella teoria del Lever-arm. Il caso  $a = 1$  e  $d = 0$ , invece, equivale alla supposizione di un modello esclusivamente di natura aleatoria senza generazione di scivolamento successivo al colpo di frusta. La situazione  $a = d = 1$  realizza l'integrazione delle due teorie tratteggiate in precedenza. Il dilemma dei colli può, allora, essere superato se si suppone che lo spostamento aleatorio è di alcune volte più grande di quello deterministico. Infatti, in tale situazione, la riduzione dell'addendo  $X_D$  ad una sua frazione comporta solo una lieve variazione rispetto alla distanza complessiva raggiunta dalla testina.

### 3.2 Un modello matematico

Indicata, in primo luogo, con  $L$  la distanza tra due consecutivi monomeri di actina, nelle elaborazioni numeriche che seguono sarà per questa fissato il valore  $L = 5.5$  nm come suggerito da vari autori (vedi [25] e [32]). Si supponga, inoltre, che  $X_D \approx L$ , ossia che lo scivolamento successivo al colpo di frusta abbia ampiezza all'incirca pari a quella di un salto della fase aleatoria. La congetturata relazione (3.1) con  $a = d = 1$  trova un primo riscontro in un diagramma a colonne contenuto nella fig. 4c) in [32] che mostra che ciascuna testina di miosina compie almeno un salto durante la fase di risalita. La seconda colonna della Tabella 3.1 mostra le altezze del diagramma di cui sopra, mentre la prima colonna indica il numero netto di salti, ovvero la parte intera della quantità  $X/L$ . L'esperimento citato è stato compiuto in condizioni di basso carico, ovvero applicando alla testina micro-ago con stiffness minore di 0.1 pN/nm.

Con riferimento alle prime due colonne si evince che 14 delle 66 testine di miosina osservate (collegate a micro-ago con stiffness minore a 0.1 pN·nm) hanno fatto registrare uno spostamento corrispondente ad un numero netto di salti pari ad 1; altre 21 uno spostamento pari a

Tabella 3.1: Distribuzione del numero netto di salti compiuti dalle testine di miosina in condizioni classificate di basso carico e relative agli esperimenti condotti con micro-aghi aventi stiffness 0.1 pN/nm (vedi [32]). Qui  $\lfloor X/L \rfloor$  rappresenta il numero totale di step durante l'intera fase di risalita.

$\lfloor X/L \rfloor$	Frequenza osservata	$\lfloor X_A/L \rfloor$	Frequenza teorica
1	14	0	15
2	21	1	22
3	18	2	17
4	10	3	8
5	3	4	3
6	0	5	1
totale	66	totale	66

due e così di seguito fino ad aver osservato che 3 delle 66 testine hanno percorso una distanza corrispondente ad un numero netto di salti pari a 5 con uno spostamento complessivo di circa 30 nm. In ogni caso tutte le testine hanno percorso una distanza non inferiore a 5.5 nm.

Prendendo in esame, invece, le ultime due colonne della stessa Tabella 3.1, il numero netto di salti della fase aleatoria  $\lfloor X_A/L \rfloor = \lfloor X/L \rfloor - 1$ , è ben adattato da una legge di Poisson di parametro  $\hat{n} = 1.5 = 99/66$ , dato dal rapporto del numero totale di salti netti effettuati (99) fratto il numero delle testine di miosina considerate (66).

L'accordo tra le frequenze osservate sperimentalmente e quelle teoriche (ovvero quelle predette per mezzo della distribuzione di Poisson) sembra eccellente e questo, insieme alla considerazione che il numero dei salti all'indietro è molto più piccolo del numero dei salti in avanti, induce a concludere che l'intervallo temporale che intercorre tra due salti consecutivi (nel se-

guito indicato come “*tempo di indugio*”) può, con buona approssimazione, essere distribuito secondo una legge di tipo esponenziale. Tale ipotesi trova conferma sperimentale nel poligono delle frequenze contenuto nella figura 4b) in [21]<sup>4</sup>, dal quale si evince (in condizioni di basso carico) una stima di circa 5 ms per il tempo medio di indugio.

Questo scenario di eventi rari aventi distanza temporale distribuita in maniera esponenziale ben si adatta ad essere descritto da un problema di prima uscita da un intervallo per un processo di diffusione (e, dunque, un processo di Markov continuo) avente un punto di equilibrio “sufficientemente ” lontano da almeno uno dei suoi due estremi (vedi, ad esempio, [6]). Più precisamente e limitandoci a considerare il periodo, denominato *fase di risalita*, che va dall'idrolisi della molecola di ATP fino al rilascio definitivo del radicale fosforico, possiamo elencare le ipotesi che reggono il modello proposto per la dinamica del sistema actina-miosina.

- (i) Il complesso  $M.ADP.Pi + \text{energia}$  è visto come una particella puntiforme che si muove lungo un asse  $X$ , la cui ascissa  $x$  denota lo spostamento della particella dalla sua posizione di partenza. Il verso positivo di tale asse coincide con quello dei salti in avanti della testina di miosina.
- (ii) La particella è immersa in un fluido, per cui essa è soggetta ad una forza dissipativa di tipo viscoso con coefficiente  $\rho$  e a forze microscopiche connesse all'agitazione termica. Tali forze, in virtù del teorema di fluttuazione-dissipazione, possono essere descritte macroscopicamente attraverso un rumore bianco gaussiano con intensità  $2\rho k_B T$ , dove  $k_B$  rappresenta la costante di Boltzmann e  $T$  la temperatura assoluta.

- (iii) L'interazione globale della particella con il filamento di actina è condensata in una forza

---

<sup>4</sup>In tale poligono delle frequenze sono ovviamente inclusi i tempi di indugio di tutti i salti. In questo contesto, invece, sono stati considerati solo i tempi di indugio della fase aleatoria. E' ragionevole allora pensare che il tempo che intercorre tra l'ultimo salto della fase aleatoria e il salto dovuto al colpo di frusta sia anch'esso distribuito con la medesima legge esponenziale.

risultante di tipo conservativo descritta mediante un potenziale  $U(x)$ . La struttura del filamento di actina (vedi figura 3.2) suggerisce la periodicità della funzione  $U(x)$  il cui periodo corrisponde alla distanza  $L$  tra due monomeri consecutivi di actina:

$$U(x) = U(x + rL), \quad \forall r \in \mathbb{Z} \quad (3.2)$$

Inoltre, con  $L_A$  ( $0 < L_A < L$ ) viene indicato il punto di minimo (*bucca di potenziale*) di  $U(x)$  in corrispondenza del quale si azzera il potenziale e con  $U_0 := U(0) = U(L)$  la profondità della buca, ovvero il valore massimo assunto da  $U(x)$ .

- (iv) La dinamica del moto della particella è descritta da un'equazione di Newton del tipo (1.6) nella quale la forza risultante è costituita da una componente deterministica, data dalla somma della forza dovuta al potenziale  $U(x)$  con la forza di attrito viscoso, e dalla componente aleatoria del rumore bianco gaussiano. D'altra parte, l'altezza della buca  $U_0 \leq 100$  pN·nm, il periodo  $L = 5.5$  nm, la massa della particella  $m = 2.2 \cdot 10^{-22}$  kg, il suo coefficiente di attrito viscoso  $\rho = 90$  pN·ns/nm ed il valore  $T = 293$  K della temperatura assoluta comportano un valore del numero di Reynolds molto minore di 1 (vedi, anche, [45]) e ciò ci abiliterà a trascurarne il termine inerziale.
- (v) Due ulteriori forze (costanti e positive) agiscono sulla particella,  $F_i$  ed  $F_e$ . Qui si immagina che  $F_i$  sia generata da un processo che trae le sue origini da una parte dell'energia posseduta dalla particella stessa. Inoltre  $F_i L \ll U_0$ .  $F_e$ , invece, rappresenta una forza eventualmente imposta dall'esterno durante gli esperimenti.

Per riassumere, si può dire che il complesso M.ADP.Pi + energia è visto come una particella browniana immersa in un potenziale inclinato:

$$V(x) = U(x) - Fx \quad (3.3)$$

dove  $U(x)$  è il potenziale indicato in (3.2) e  $F = F_i - F_e$ . L'equazione del moto sovrasmorzato



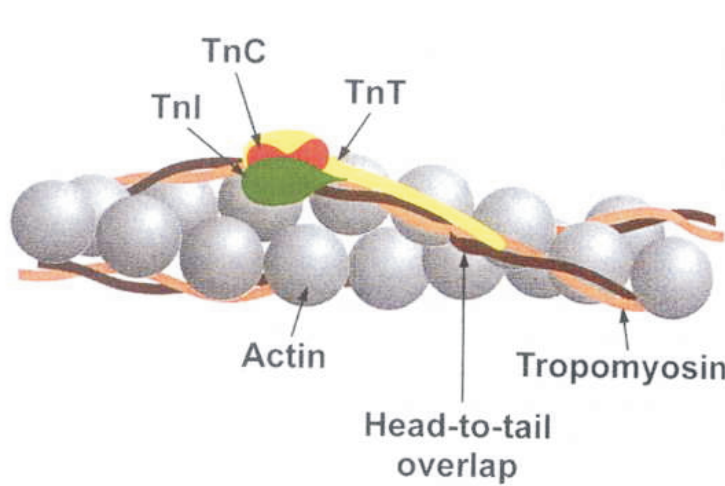


Figura 3.2: Illustrazione schematica di un filamento di actina.

di una tale particella è la ben nota equazione di Langevin:

$$\dot{x} = -\frac{1}{\rho} V'(x) + \sqrt{\frac{2k_B T}{\rho}} \Lambda(t) \quad (3.4)$$

dove, al solito,  $k_B$  è la costante di Boltzmann,  $T$  la temperatura assoluta e  $\Lambda(t)$  un rumore bianco gaussiano nullo in media e unitario in intensità; e, dove  $(\dot{\phantom{x}})$  rappresenta la derivata rispetto al tempo  $t$ , mentre  $(\phantom{x})'$  quella rispetto alla posizione  $x$ .

In questa rappresentazione, la particella browniana considerata si muove in maniera casuale intorno ad una posizione di equilibrio che corrisponde al punto  $L_A$  in cui  $U(x)$  assume il suo valore di minimo. Ogniqualvolta la particella esce dalla buca di potenziale corrente, si intende che la corrispondente testina di miosina abbia compiuto un salto, in avanti o all'indietro, a seconda della direzione nella quale è avvenuta l'uscita. Il problema di prima uscita, dunque, è quello relativo all'uscita della particella browniana dal corrente periodo del potenziale  $U(x)$  e la distribuzione esponenziale per il tempo di indugio segue dalle seguenti considerazioni.

- Il processo descritto dalle equazioni (3.2), (3.3) e (3.4) ammette un punto di equilibrio in  $L_A$ ;

- Il tempo medio necessario alla particella per percorrere la distanza  $L_A$ , quando essa è soggetta alla sola forza da cui deriva il potenziale  $U(x)$ , vale (vedi, ad esempio, [22])  $\rho L_A^2 / U_0$ ;
- La deviazione standard della funzione di densità di probabilità stazionaria soluzione dell'equazione di Fokker-Planck associata all'equazione (3.4) è  $\sigma = \sqrt{(k_B T / \rho) \cdot \tau_u / 2} \equiv L_A / \sqrt{2u_0}$ , dove si è posto  $u_0 = U_0 / k_B T$ ;
- Il rapporto  $l_A = L_A / \sigma$  vale  $\sqrt{2u_0}$ . Per i valori di  $u_0 \in [2, 16]$  considerati nel seguito, risulta  $2 \leq l_A \leq 4\sqrt{2}$  e, quindi, come ben noto da [6], ampiamente nell'intervallo dove è valida l'approssimazione esponenziale per il tempo di prima uscita.

Facendo riferimento all'equazione (3.4), indicata con  $p$  la probabilità che la particella effettui un salto (in avanti) nella buca successiva alla buca corrente sapendo che essa è uscita da quest'ultima e indicato con  $\mu$  il tempo medio di prima uscita da una buca, le formule contenute in [33] forniscono le seguenti

$$p = \frac{1}{1 + \exp(-FL/k_B T)} \quad (3.5)$$

$$\mu = \rho \frac{p}{k_B T} \int_0^L dx \exp\left\{\frac{V(x)}{k_B T}\right\} \int_{x-L}^x dy \exp\left\{-\frac{V(y)}{k_B T}\right\}. \quad (3.6)$$

### 3.3 La determinazione di $F_i$ e di $U_0$

Di seguito i parametri  $\rho$  e  $T$  che caratterizzano il bagno termico e il periodo  $L$  del potenziale  $U(x)$  saranno considerati costanti, avendo fissato i loro valori a quelli indicati nel punto (iv) della precedente sezione. La descrizione del modello matematico descritto dalle equazioni (3.2), (3.3) e (3.4) necessita della regolazione di altri tre parametri. Due sono relativi al potenziale  $U(x)$ : la profondità della buca  $U_0$  e la sua posizione  $L_A$  all'interno dell'intervallo

$(0, L)$ . Il terzo parametro, invece, è in qualche modo collegato alla forza massima prodotta dalla testina di miosina, ed è rappresentato dalla forza interna  $F_i$ . La specifica numerica di tali parametri può essere effettuata solo dopo aver scelto la funzione  $U(x)$ . Le considerazioni che saranno svolte nel seguito di questa sezione riguarderanno un potenziale simmetrico ( $L_A = L/2$ ) a “*dente di sega*” (vedi Tabella 3.6). Successivamente, verrà, invece, testata la robustezza del modello proposto considerando funzioni potenziale alternative, di seguito indicate con “*profili di potenziale*”. Si noti che in questa sede non si intende fornire alcuna giustificazione biologica alla genesi della forza  $F_i$ . In [38], dove gli stessi esperimenti sono effettuati su testine di miosina VI, viene avanzata la tesi che il legame debole tra l’actina e la miosina in questione distorce la geometria delle due eliche formanti il filamento di actina: la miosina risente allora della presenza di una parte della regione idrofobica dell’actina e questo crea un’ulteriore forza (non periodica) che inclina il potenziale, e, quindi, una forza costante ( $F_i$ ). L’esistenza di una tale inclinazione del potenziale, congetturata in [43], è anche supportata dalle simulazioni presenti in [44], dove si dimostra che in assenza di una inclinazione l’evidenza sperimentale relativa al moto della miosina, in presenza di carichi applicati, non può essere giustificata per mezzo di altri modelli considerati. Nel modello qui proposto, di natura strettamente fenomenologica, la necessità di contemplare la presenza della forza  $F_i$  è avvalorata dall’equazione (3.5) che fornisce la probabilità  $p$  di avere un salto nella buca successiva sapendo che la particella è uscita dalla buca corrente. Infatti, da tale relazione si evince che  $p$  dipende dal periodo  $L$  del potenziale (che si è provveduto a fissare con il valore di 5.5 nm) e dalla forza inclinante complessiva  $F = F_i - F_e$ . In particolare  $p = 1/2$  quando  $F = 0$  (che ritorna il ben noto risultato di un flusso nullo di particelle quando nell’equazione di Langevin non sono presenti fluttuazioni temporali nel potenziale), mentre per valori di  $F > 0$  ( $F < 0$ ) risulta  $p > 1/2$  ( $p < 1/2$ ). Nelle condizioni biologiche usuali risulta  $F_e \approx 0$  e l’osservazione di un numero di salti in avanti significativamente maggiore rispetto al numero dei salti all’indietro comporta necessariamente la presenza della forza  $F_i > 0$ .

Procedendo verso un'analisi quantitativa del modello qui proposto, in modo tale da essere in grado di raggiungere un accordo con i dati sperimentali disponibili, è necessario a questo punto una specifica dei valori dei parametri  $F_i$  e  $U_0$ . Per fare ciò si farà uso di alcuni risultati sperimentali contenuti in [37] e mostrati nelle Tabelle 3.2 e 3.3. In tale lavoro, l'autore intendeva analizzare il comportamento del numero dei salti in avanti  $\hat{n}_a$  e del tempo medio di indugio  $\hat{\mu}$  al variare del carico applicato alla testina di miosina e per questo si servì di micro-ago con differenti stiffness. In questi esperimenti è necessario, quindi, tenere conto della forza elastica il cui valore alla fine della fase di risalita rappresenta il carico  $C$ . Si fa esplicitamente notare

Tabella 3.2: La tabella mostra il numero di salti in avanti  $\hat{n}_a$ , di salti all'indietro  $\hat{n}_i$ , di salti totali e la percentuale  $\hat{p}$  di salti in avanti per tre differenti condizioni di carico applicato  $C$ , registrati durante la fase di risalita.

$C$ (pN)	$\hat{n}_a$	$\hat{n}_i$	$\hat{n}_a + \hat{n}_i$	$\hat{p} = \frac{\hat{n}_a}{\hat{n}_a + \hat{n}_i}$
$]0.0, 0.5]$	54	9	63	0.8571
$]0.5, 1.0]$	40	9	49	0.8163
$]1.0, 2.0]$	29	19	48	0.6042

che sia il carico che il tempo di indugio, riportati nella Tabella 3.3 devono essere interpretati come medie alle quali è associato un intervallo di fiducia. Ad esempio, il carico 0.046 pN è relativo a tutti quegli esperimenti  $\mathcal{E}_1$  nei quali il risultato del prodotto della stiffness del micro-ago per la distanza percorsa dalla testina di miosina appartiene all'intervallo di fiducia centrato in 0.046. Invece, il corrispondente valore tabellato 5.3 ms rappresenta la media aritmetica dei tempi di indugio osservati in  $\mathcal{E}_1$ .

Dalle Tabelle 3.2 e 3.3 si evince che nell'intervallo (0.00 pN, 2.00 pN) nel quale rientra la quasi totalità dei valori del carico osservato negli esperimenti:

Tabella 3.3: Tempo di indugio  $\hat{\mu}$  registrato per differenti valori del carico  $C$  applicato.

$C$ (pN)	$\mu_B$ (ms)
0.046	5.3
0.190	5.7
0.300	6.0
0.470	7.1
0.690	8.9
0.830	6.2
1.240	11.1
1.890	11.0

- a) la probabilità dei salti in avanti  $\hat{p}$  decresce all'aumentare del carico;
- b) il tempo medio di indugio  $\hat{\mu}$  cresce all'aumentare del carico  $C$ .

Dal momento che la presenza di una forza esterna dipendente dalla posizione non è prevista nella descrizione matematica di cui sopra, si ha la necessità di un'ipotesi aggiuntiva formulata come segue:

- (vi) la forza elastica,  $C(x)$ , data dalla stiffness del micro-ago moltiplicata per la posizione della testina di miosina viene considerata parallela e opposta alla direzione del moto e costantemente uguale al valore  $C$  che essa assume alla fine della fase di risalita. In definitiva, essa viene descritta nel nostro modello attraverso il parametro della forza esterna, ossia ponendo  $F_e = C$ .

Fissati alcuni valori della forza interna  $F_i$ , attraverso l'equazione (3.5) è possibile calcolare le probabilità teoriche dell'uscita della particella dalla buca di potenziale corrente per raggiungere

la successiva (ovvero le analoghe delle probabilità di un salto in avanti) come funzioni di  $F_e$ . I risultati sono mostrati in Figura 3.3, dove sono stati scelti otto possibili valori di  $F_i$  nell'intervallo  $[1.00 \text{ pN}, 1.90 \text{ pN}]$ . Le linee verticali delimitano i tre intervalli relativi ai valori del carico riportati nella Tabella 3.2, mentre, le linee orizzontali indicano le corrispondenti frequenze registrate. Da tale figura si evince che i grafici relativi a  $F_i = 1.00 \text{ pN}$  e  $F_i = 1.90 \text{ pN}$  non

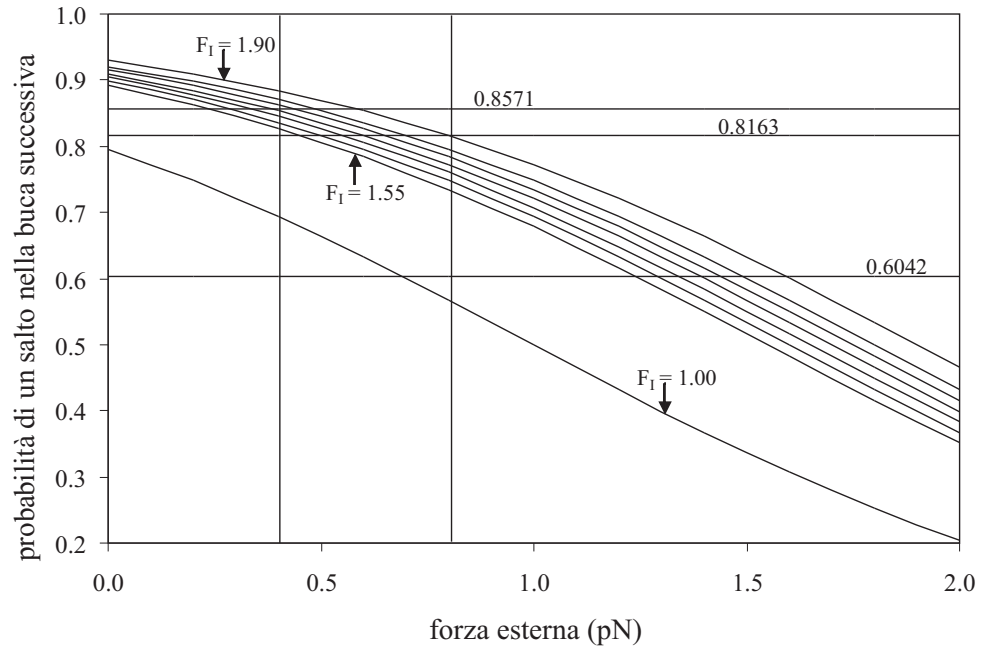


Figura 3.3: La probabilità  $p$  in funzione della forza esterna  $F_e$  per alcuni valori della forza interna  $F_i$ . La temperatura  $T$  e il periodo  $L$  del potenziale sono uguali, rispettivamente, a 293 K e a 5.5 nm.

intersecano la linea corrispondente al valore  $\hat{p} = 0.8571$  della frequenza registrato sperimentalmente per  $F_e \in [0.00 \text{ pN}, 0.50 \text{ pN}]$ . In modo analogo, il grafico relativo a  $F_i = 1.55 \text{ pN}$  non interseca la linea  $\hat{p} = 0.8163$  per  $F_e \in [0.50 \text{ pN}, 1.00 \text{ pN}]$ . Le rimanenti cinque curve, invece, relative, rispettivamente dal basso verso l'alto, ai valori di  $F_i$  da 1.60 pN a 1.80 pN con passo

pari a 0.05 pN, soddisfano tutti i vincoli sperimentali presenti nella Tabella 3.2.

Per ottenere, ora, una stima per l'ultimo parametro  $U_0$ , si può fare uso della (3.6) (nella quale interpretare  $\mu$  come funzione delle sole variabili non completamente specificate, ossia,  $\mu \equiv \mu(F_i, F_e, U_0)$ ) e della prima<sup>5</sup> delle coppie presenti nella Tabella 3.3. Dal momento che la temperatura  $T$ , il periodo  $L$  del potenziale  $V(x) \equiv U(x) - (F_i - F_e)x$  e il coefficiente di attrito viscoso  $\rho$  sono specificati, scelto il valore  $F_e = 0.046$  pN l'equazione (3.6) rende  $U_0$  una funzione implicita del solo parametro  $F_i$ .

Si noti che al crescere di  $F_i$  (e, quindi, all'aumentare dell'inclinazione del potenziale) il tempo medio di prima uscita  $\mu$  diminuisce. Di conseguenza, per far sì che  $\mu$  permanga costantemente pari a 5.3 ms, mentre  $F_i$  varia nell'intervallo  $[1.60 \text{ pN}, 1.80 \text{ pN}]$ , è necessario scegliere  $U_0$  come una funzione di  $F_i$  monotona crescente. Precisamente, dall'equazione (3.6) i vincoli  $\mu(1.60, 0.046, U_0) = 5.3 \text{ ms}$  e  $\mu(1.80, 0.046, U_0) = 5.3 \text{ ms}$  forniscono, rispettivamente,  $U_0 \approx 15.632 k_B T$  e  $U_0 \approx 15.755 k_B T$ .

E, dunque:

**Risultato 1** *In corrispondenza dell'intervallo determinato per  $F_i$  un plausibile range di valori di  $U_0$  è fornito dall'intervallo  $[15.632, 15.755] k_B T$ .*

Per testare l'accordo del modello qui proposto con i valori sperimentali del tempo medio di indugio al variare del carico (vedi Tabella 3.3), si è fatto uso dell'equazione (3.6) per determinare  $\mu$  in funzione della forza  $F_e$  per le coppie di valori  $(1.60 \text{ pN}, 15.632 k_B T)$  e  $(1.80 \text{ pN}, 15.755 k_B T)$ , che si trovano agli estremi degli intervalli sopra determinati per  $F_i$  e  $U_0$ . I valori così ottenuti sono mostrati in Figura 3.4, dove sono anche indicati i corrispondenti tempi medi di indugio sperimentali. Risulta ovvio che, tutte le altre coppie di valori ammissibili di  $F_i$  e  $U_0$  comportano grafici di  $\mu$  che rientrano tra quelli relativi alle due coppie di cui sopra. Una attenta

---

<sup>5</sup>L'utilizzo del valore più basso di carico potrebbe garantire la minore distorsione possibile nell'approssimare la forza elastica con la costante  $F_e$ .

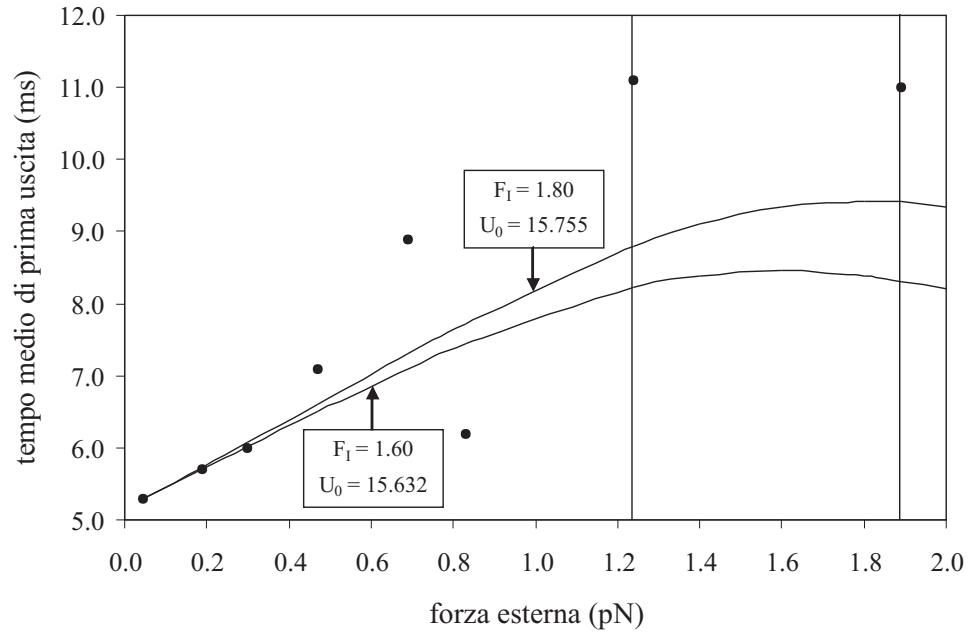


Figura 3.4: Il tempo medio di prima uscita  $\mu$  in funzione della forza esterna  $F_e$ . I valori di  $F_i$  e  $U_0$  sono specificati sui rispettivi grafici. Il coefficiente di viscosità  $\rho$  è posto uguale a 90 pN ns/nm e gli altri parametri come in Figura 3.3.

analisi della Figura 3.4, insieme con l'ampiezza degli intervalli fiduciali associati a ciascun valore sperimentale [32], mostra che per valori "piccoli" di  $F_e$  l'accordo tra i dati sperimentali e le predizioni teoriche è buono. Precisamente, fino ai primi tre valori contenuti nella tabella 3.3 l'accordo risulta eccellente, per poi diventare più che accettabile per valori di  $F_e$  fino a 0.83 pN. Diversamente, per valori di  $F_e$  appartenenti all'intervallo delimitato dalle due linee verticali (entro il quale il tempo medio di indugio sembra aver raggiunto un valore massimo) il tempo medio di prima uscita risulta abbastanza minore del tempo medio di indugio, conservandone, tuttavia, l'andamento. Una possibile spiegazione potrebbe essere ricondotta agli evidenti effetti provocati dalla ipotesi semplificatrice (vi), nella quale si assume che il carico applicato sia



strettamente parallelo alla direzione del moto. Infatti, se da un lato la sostituzione del carico  $C(x)$  con  $F_e$  ha l'effetto di far crescere  $\mu$  (il potenziale è meno inclinato e questo rende più difficoltosa l'uscita dalla buca), dall'altro  $C(x)$  potrebbe avere una componente ortogonale alla direzione del moto, non considerata nel modello qui proposto, il cui effetto potrebbe essere quello di far crescere  $U_0$  e, di conseguenza  $\mu$  che ne è una funzione crescente. Il secondo effetto risulterebbe essere preponderante rispetto al primo data l'estrema sensibilità di  $\mu$  rispetto a  $U_0$  come già fatto notare in [43], dove il ruolo di  $U_0$  è, in qualche modo, analogo a quello svolto dal parametro  $\epsilon$ .

Si noti che anche in [44] sono riportati alcuni grafici del tempo medio di prima uscita in funzione del carico ottenuti mediante l'uso di simulazioni basate sull'equazione di Langevin. Gli autori affermano che c'è adattamento con i risultati sperimentali solo nel caso di un potenziale inclinato. Viceversa, nel caso di potenziale non inclinato, i motori browniani da loro considerati forniscono valori di  $\mu$  sostanzialmente costanti rispetto al carico.

### 3.4 La distribuzione del numero netto di salti

In questo paragrafo sarà implementato il modello descritto dalle equazioni (3.2)–(3.4) allo scopo di ottenere, attraverso una procedura di simulazione, la distribuzione del numero netto di salti compiuti dalla testina di miosina durante la parte aleatoria della fase di risalita, ossia nell'intervallo temporale che va dall'idrolisi di una molecola di ATP fino al rilascio definitivo del radicale fosforico. I risultati di tali simulazioni saranno poi confrontati con i dati sperimentali riportati nella Tabella 3.1.

Alla base della procedura di simulazione vi è una versione discretizzata del primo ordine (equazione di Eulero) dell'equazione di Langevin ed una routine per la generazione di numeri Gaussiani pseudo-casuali, in modo tale da poter determinare le posizioni raggiunte dalle 66 particelle browniane, la cui posizione di partenza al tempo 0 coincide con  $x_0$ . Una volta registrate

le distanze percorse alla fine delle singole parti aleatorie delle fasi di risalita, si è poi in grado di determinare i 66 numeri di salti netti. Tale procedura è stata implementata in parallelo su un supercomputer IBM SP4 e ripetuta 1600 volte allo scopo di ottenere una statistica attendibile.

Per poter risolvere numericamente l'equazione (3.4), bisogna, prima di tutto, specificare la posizione iniziale  $x_0$  della paricella browniana e la durata  $\Theta$  di ciascuna traiettoria campione. Si è scelto  $x_0 = L/2$ , dal momento che, qualunque sia la posizione iniziale della particella all'interno della buca di potenziale, il suo tempo di rilassamento risulta molto più piccolo del tempo medio di prima uscita. Inoltre, tale scelta risulta consistente con la procedura adottata da Kitamura et al. in [32] (vedi la didascalia della figura 2d), dove per determinare la traiettoria media registrata, si è ipotizzato che le posizioni iniziali delle fasi di risalita fossero sincronizzate. La specifica della durata della traiettoria risulta in qualche modo più complicata, in quanto  $\Theta$  risulta essere una variabile aleatoria con distribuzione non nota. Tuttavia, si può fare ricorso alla approssimazione esponenziale del tempo di prima uscita, data l'altezza della buca di potenziale. Ciò permette di assumere che  $\Theta$  abbia una distribuzione approssimativamente di tipo gamma di Eulero, con densità di probabilità  $\Gamma(\mu, \nu)$ , dove  $\mu$  rappresenta il tempo medio di prima uscita da una buca di potenziale e  $\nu$  la media del numero totale delle uscite della particella browniana. A questo punto,  $\mu$  si ricava dalla (3.6), mentre, una stima  $\hat{\nu}$  di  $\nu$  la si può ottenere per mezzo dei dati mostrati nella Tabella 3.1 e dell'equazione (3.5):

$$\hat{\nu} = \frac{99}{66(2p - 1)}.$$

Infine, per ogni specificata buca di potenziale  $U_0$ , l'ampiezza  $\Delta t$  del passo temporale nell'equazione (3.6) si determina, a partire da un valore di riferimento, riducendo questo stesso valore progressivamente fino a quando la distribuzione ottenuta diventa apprezzabilmente invariante. Per un confronto immediato, nella Tabella 3.4 sono mostrati la distribuzione ottenuta per mezzo di simulazioni numeriche per un potenziale la cui altezza è  $U_0 = 5 k_B T$  e per un passo temporale  $\Delta t = 0.25$  ns e la distribuzione ottenuta per via sperimentale. Come si può facilmente notare, l'accordo tra la frequenza osservata e quelle numeriche è più che soddisfacente. L'u-

nica discrepanza in qualche modo apparentemente apprezzabile è la presenza di due delle 66 particelle browniane che compiono un numero netto di salti pari a  $-1$  (e, quindi, in definitiva un salto netto negativo), la qual cosa implica uno spostamento totale nullo se si considera la sovrapposizione dell'effetto dovuto al colpo di frusta finale. Allo stato attuale, comunque, una tale discrepanza può considerarsi poco significativa. Infatti, le apparecchiature sperimentali attualmente disponibili non permettono di monitorare simultaneamente la traiettoria della testina di miosina e l'occorrenza dell'idrolisi di una molecola di ATP. Per tale motivo, l'osservazione di almeno un numero positivo di salti netti della testina di miosina attesta l'occorrenza dell'idrolisi di una molecola di ATP, per cui questo caso è quello incluso nei dati registrati. Viceversa, nel caso in cui è stato osservato un numero netto di salti nullo, risulta impossibile stabilire se una molecola di ATP è stata idrolizzata, per cui i casi di tal tipo non sono stati considerati. Nulla vieta, comunque, che in futuro si possa pensare ad apparecchiature sperimentali che siano in grado di provare che un numero netto nullo di salti possa aver luogo come conseguenza dell'idrolisi di una molecola di ATP.

Proseguendo, si noti che il valore di  $U_0$  scelto è motivato da una duplice considerazione. Prima di tutto, esso risulta grande abbastanza in modo tale da assicurare la distribuzione approssimativamente esponenziale del tempo medio di prima uscita; la qual cosa è, infatti, supportata dalla stima ricavata per via numerica del coefficiente di variazione che risulta essere pari a 0.96. La seconda, e più rilevante, considerazione è, invece, legata al numero di salti netti: risulta ragionevole immaginare che, sotto l'ipotesi di regime sovrasmorzato, il numero di salti netti non è una quantità sensibile rispetto all'altezza della buca di potenziale. Infatti, la probabilità  $p$  di un'uscita in avanti, data dall'equazione (3.5), una volta fissata la temperatura dell'ambiente circostante, dipende unicamente dall'energia  $FL$ , ovvero dalla differenza di potenziale in un periodo, risultando indipendente dall'altezza  $U_0$ . Tale conclusione è ulteriormente supportata dai dati mostrati nella Tabella 3.5. Da essa, infatti, si evince che, ad esempio, raddoppiando l'altezza della buca di potenziale  $U_0$ , le frequenze dei salti netti non subiscono effetti rilevanti,

anche per differenti scelte della forza interna  $F_i$ <sup>6</sup>.

Si noti che il passo temporale  $\Delta t$  deve essere determinato a seconda della grandezza di  $U_0$ , dovendo risultare molto più piccolo del tempo di rilassamento relativo alla forza  $-U'(x)$  e proporzionale a  $\rho L^2/U_0$ . Esso, inoltre, deve essere tale da far fronte alle forze casuali dovute al bagno termico. Per tale motivo, lo spostamento quadratico medio nell'unità di tempo deve rimanere costante al variare dell'altezza  $U_0$  del potenziale  $U(x)$ . Questo implica che l'ampiezza del passo temporale  $\Delta t$  risulta inversamente proporzionale al quadrato dell'altezza della buca di potenziale, motivando, così i valori di  $U_0$  indicati nella Tabella 3.5.

### 3.5 Il ruolo del profilo del potenziale e della asimmetria

Nel già citato lavoro [43] fu presentata una prima versione del modello qui rielaborato. In esso fu preso in considerazione unicamente un potenziale simmetrico con il grafico a forma di parabola (che nel seguito sarà individuato come “profilo parabolico”) e si rimandava ad ulteriori ricerche il riscontro delle possibili differenze, nel processo di regolazione dei parametri, con altri profili. In questo paragrafo sono stati considerati oltre ad esso e al potenziale con profilo lineare sul quale si è già ampiamente discusso, un potenziale con grafico cosenoidale (“profilo coseno”) e una versione adattata di un potenziale proposto in [33] (“profilo Lindner”); i profili di potenziale considerati sono maggiormente dettagliati nella Tabella 3.6. Nella Figura 3.5, invece, si riportano i relativi grafici nell'intervallo  $[0, L]$  e, nello stesso intervallo, la Figura 3.6 fornisce i grafici delle forze generate dai corrispondenti potenziali. Per quanto riguarda l'ultimo

---

<sup>6</sup>La presenza di numeri non interi nelle Tabelle 3.4, 3.5 e 3.8 è una conseguenza del metodo adoperato per ottenere le stime. L'ampiezza media degli intervalli di confidenza (al 95%) ad esse correlati non ha mai superato lo 0.2. Allo scopo di facilitare il confronto, dunque, i valori numerici ottenuti non sono stati approssimati agli interi ad essi più vicini.

tipo di potenziale, si fa esplicitamente osservare la sua dipendenza da un ulteriore parametro denotato con  $\delta$ ; facendo tendere tale parametro a zero si riottiene il potenziale con profilo coseno.

Ricordiamo ora che la probabilità  $p$  che la particella browniana compia un salto nella

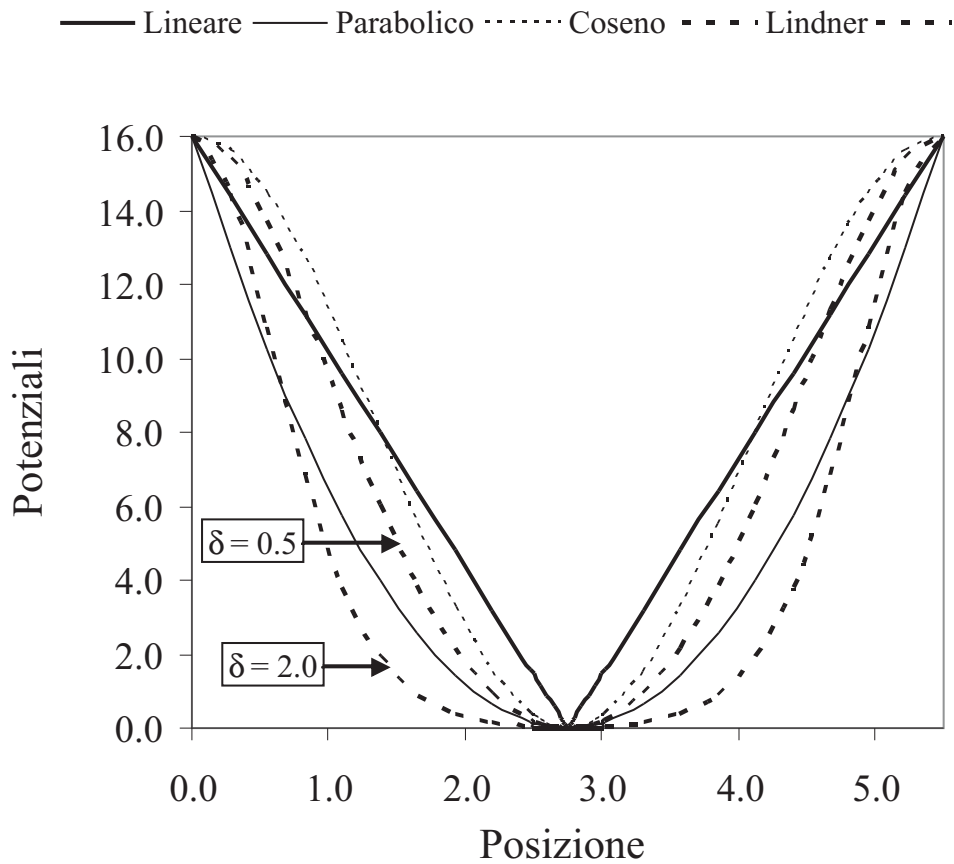


Figura 3.5: Grafici dei quattro diversi profili di potenziale.

buca successiva è condizionata dal fatto che essa deve effettuare un salto. È del tutto immediato dedurre che  $p$  non debba dipendere dal profilo del potenziale e che l'unico fattore determinante sia la differenza  $V(0) - V(L)$  del potenziale effettivo in un periodo di potenziale, la quale risulta essere uguale ad  $FL$ . L'equazione (3.5) (dove compare esclusivamente tale differenza

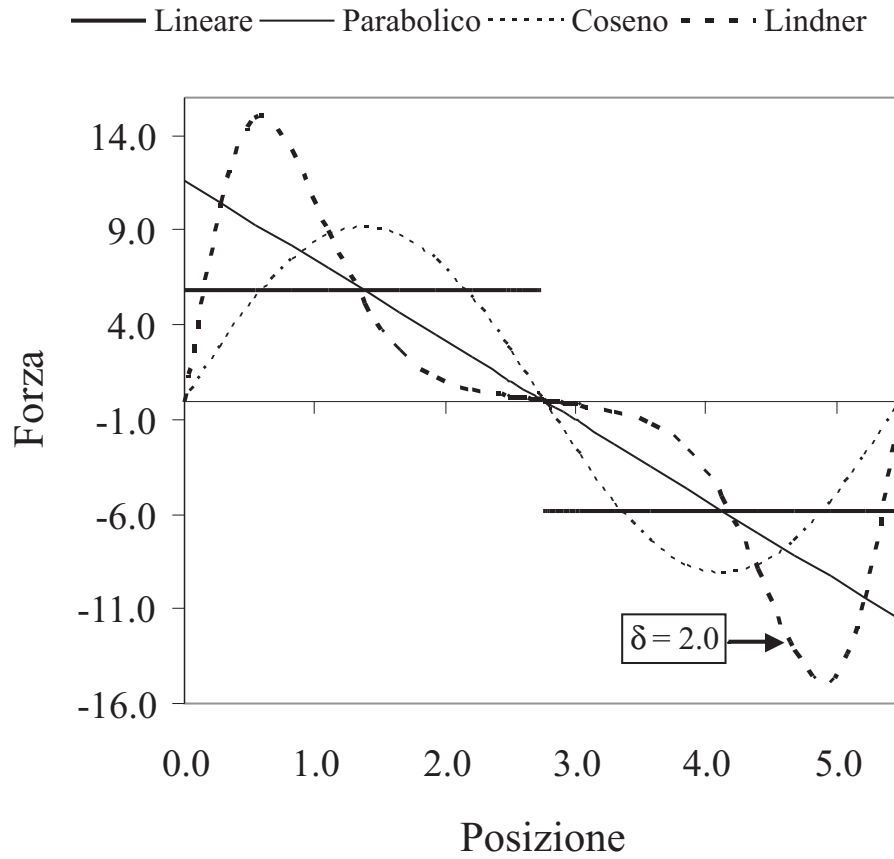


Figura 3.6: Grafici delle forze corrispondenti ai profili di potenziale considerati.

di potenziale rapportata all'energia termica) conferma la validità di queste considerazioni. Per estensione, sembra ragionevole ipotizzare che la non dipendenza dal profilo di potenziale si potrà riscontrare anche relativamente alla distribuzione del numero netto di salti. Tale congettura risulta, inoltre, essere confermata dalla Tabella 3.8, dove sono riportate le distribuzioni del numero netto di salti per ciascuno dei sopra-menzionati profili di potenziale.

Per valutare l'effetto del profilo del potenziale rispetto al tempo medio di prima uscita  $\mu$  è stata posta la forza interna  $F_i$  pari a 1.75 pN e la forza esterna  $F_e$  a 0.0 pN. Imponendo il vincolo

$\mu(1.75, 0.046, U_0) = 5.3$  ms si è così ottenuta l'altezza massima di ognuno dei potenziali considerati. La Tabella 3.7 riporta i valori determinati mediante formula di quadratura. Da essa si evince che, rispetto al profilo lineare, il valore di  $U_0$  risulta via via minore quando si passa al profilo parabolico e a quello cosenoidale. Per quanto riguarda il profilo Lindner tale andamento si mantiene fino ad un valore del parametro  $\delta$  intorno a 4; per valori maggiori  $U_0$  mostra una tendenza di crescita. In ogni caso, la massima variazione di  $U_0$  non supera i  $2k_B T$ . Per i valori di  $U_0$  determinati in corrispondenza dei diversi profili la dipendenza di  $\mu$  dalla forza esterna  $F_e$  non mostra sensibili differenze, come si può direttamente osservare dalla Figura 3.7. Si fa, comunque, notare che al variare del profilo di potenziale le variazioni del tempo medio di prima uscita non superano mai la soglia del 10%. Si può, dunque, concludere che l'altezza  $U_0$  della buca può essere regolata secondo accettabili valori biologici scegliendo, in maniera opportuna, il profilo di potenziale, senza così alterare in modo apprezzabile il valore del tempo medio di prima uscita. Per esempio, passando da un profilo lineare ad un di tipo Lindner con  $\delta = 2$ ,  $U_0$  diminuisce di più di  $2 k_B T$  (come si può facilmente vedere nella Tabella 3.7). Risulta, dunque, accettabile l'ipotesi che esista una grande varietà di profili di potenziale in grado di far diminuire ulteriormente  $U_0$ , in modo da poter passare da valori di circa  $15 k_B T$ , indicati in [44], valori di circa  $5 k_B T$ , indicati, invece, in [22].

L'analisi quantitativa ed il confronto con i dati disponibili sono stati fatti assumendo la presenza di rigorose simmetrie mostrate dai vari profili di potenziale che generano forze periodiche che agiscono sulla particella browniana. Non è detto, però, che la complessa realtà biologica che è alla base del moto osservato della miosina richieda necessariamente una così rigida assunzione di simmetria. Per studiare l'effetto della rottura della simmetria è stato considerato il potenziale

$$U(x) = U_L^A(x) = \begin{cases} -\frac{U_0}{L_A}(x - L_A), & 0 \leq x \leq L_A \\ \frac{U_0}{L - L_A}(x - L_A), & L_A \leq x \leq L \end{cases} \quad (3.7)$$

che generalizza il potenziale lineare nel senso che la scelta di  $L_A = L/2$  implica  $U_L^A(x) = U_L(x)$ .

Dall'equazione (3.5) si vede immediatamente che variazioni di  $L_A$  non comportano variazioni di  $p$ . Questo ritorna il ben noto risultato che quando  $F = 0$  la sola asimmetria non è sufficiente a produrre una corrente netta di probabilità:  $p = 1/2$ , per ogni valore di  $L_A$ . Per estensione, se una forza non nulla agisce sul sistema, il valore di  $p$  (in questo caso diverso da  $1/2$ ) rimane costante al variare della asimmetria.

Diversamente, il tempo medio di prima uscita risulta sensibile a variazioni relative al potenziale, come dimostra l'equazione (3.6). Per analizzare da un punto di vista quantitativo la dipendenza di  $\mu$  da  $L_A$ , fissato il valore  $F_i = 1.75$  pN, si consideri la Figura 3.8 nella quale sono mostrati grafici di  $\mu$  (ottenuto per quadratura numerica) in funzione della forza esterna  $F_e$ . Ciascuna curva è caratterizzata da due parametri: il punto di  $L_A$  minimo e la profondità  $U_0$  del potenziale.

Dall'alto verso il basso, la prima curva è stata ricavata per una asimmetria  $L_A = 2.0$  nm, che implica un certo innalzamento e, quindi, una salita più ripida del potenziale dalla parte che rappresenta il verso opposto. Una tale asimmetria è mitigata nella curva successiva ( $L_A = 2.5$  nm). La terza curva, indicata in grassetto, è stata utilizzata come strumanto di confronto, dal momento che essa si riferisce al profilo simmetrico ( $L_A = L/2$ ). Le rimanenti due curve sono caratterizzate da  $L_A = 3.0$  nm e  $L_A = 3.5$  nm, rappresentando, in tal modo, la situazione speculare rispetto al caso di asimmetria nulla ( $L_A = L/2$ ). Relativamente alle ultime due curve, i potenziali sono più ripidi dalla parte in avanti. Per ciascuna curva, il valore di  $U_0$  è stato individuato, al solito, imponendo che sia  $\mu(1.75, 0.046, L_A, U_0) = 5.3$  ms quando  $F_e = 0.046$  pN (situazione di basso carico). Questa posizione risulta, d'altra parte, evidente dal fatto che tutte le curve hanno origine nello stesso punto. Dalla Figura 3.8 si può, dunque, osservare che il tempo medio di indugio non subisce variazioni significative rispetto alla situazione di simmetria: per i valori dell'asimmetria considerati (da 30% positiva a 30% negativa) la differenza massima del



tempo medio di prima uscita non supera i 3 ms. Una osservazione ulteriore è necessaria per le curve relative ad asimmetria negativa; per esse, infatti, si registra un migliore adattamento ai valori sperimentali, anche per alti valori di  $F_e$ . Questo perché alla scelta di un  $L_A < L/2$  è collegato un valore di  $U_0$  maggiore di quello relativo a  $L_A = L/2$  e ciò comporta un incremento nel valore di  $\mu$ . In definitiva, le precedenti osservazioni potrebbero portare a ritenere che la asimmetria assuma il ruolo di parametro per una regolazione più “fine” del sistema.

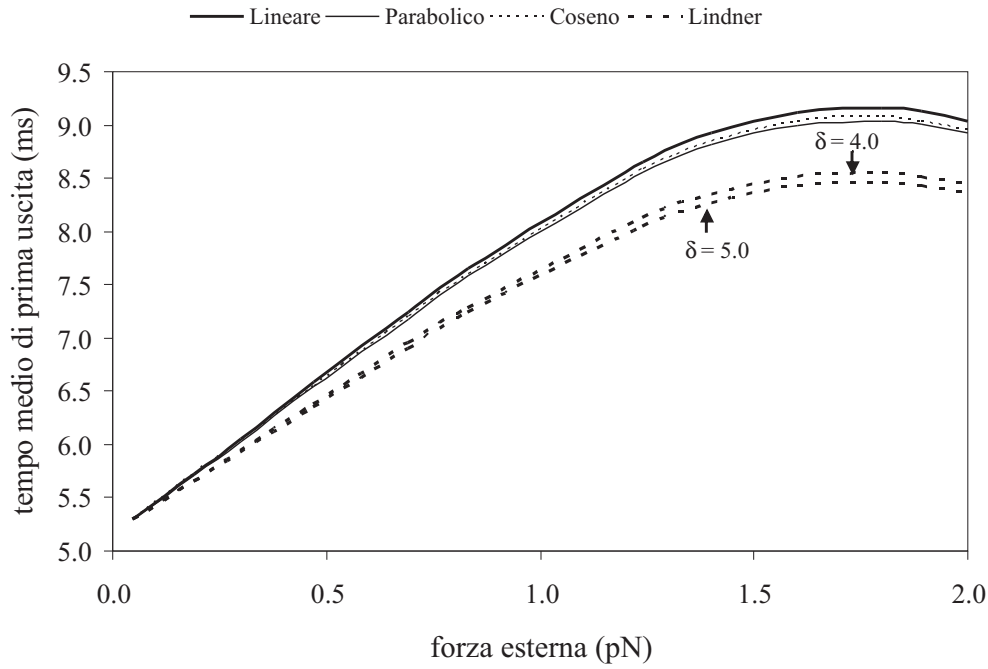


Figura 3.7: Il tempo medio di prima uscita  $\mu$  in funzione della forza esterna  $F_e$  per i profili di potenziale indicati nella legenda; il corrispondente valore di  $U_0$  è riportato nella Tabella 3.7. La forza interna  $F_i$  è stata fissata al valore 1.75 pN e gli altri parametri sono stati scelti come in Figura 3.4.

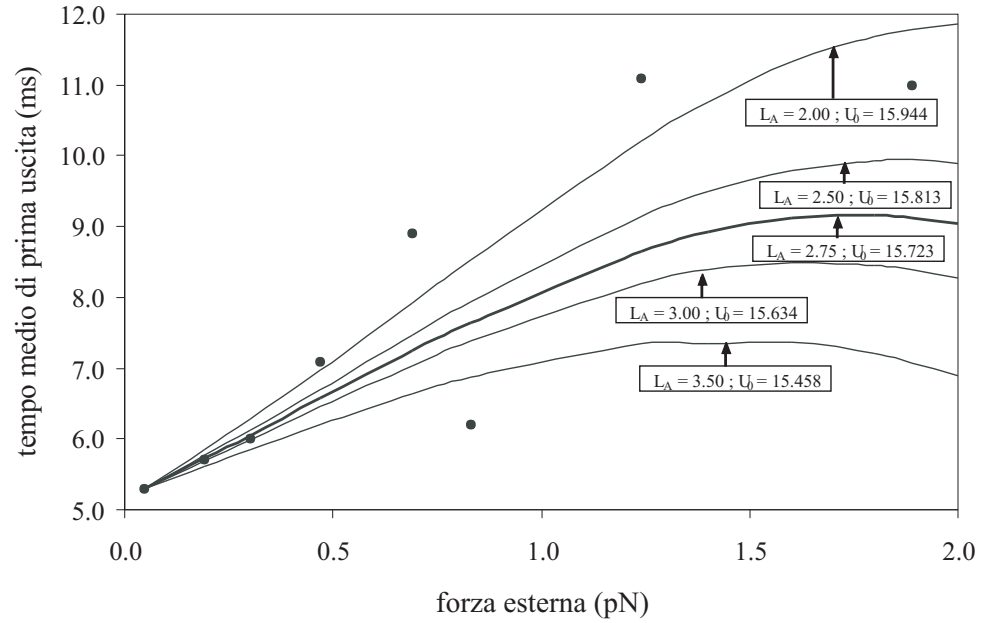


Figura 3.8: Il tempo medio di prima uscita  $\mu$  in funzione della forza esterna  $F_e$ . I valori di  $L_A$  e  $U_0$  sono specificati sui rispettivi grafici mentre la forza interna  $F_i$  è stata fissata al valore 1.75 pN. Gli altri parametri sono stati scelti come in 3.4.

## 3.6 Conclusioni

Il modello qui proposto per la dinamica del sistema actina-miosina, basato sull'ipotesi che l'energia totale messa a disposizione della testina di miosina dall'idrolisi di una molecola di ATP e dal bagno termico, ha due funzioni principali: produrre il colpo di frusta previsto nel modello del Lever-arm e generare un certo scivolamento della testina di miosina lungo il filamento di actina secondo un meccanismo di accoppiamento debole, originariamente ipotizzato in [8] e successivamente dimostrato in [21]. Tutto questo è stato espresso matematicamente rappresentando lo spostamento di una particella attraverso una combinazione di una parte deterministica

e di una componente aleatoria. Quest'ultima è generata dalla simultanea presenza di un potenziale di tipo washboard e di una forza aleatoria derivante dalle fluttuazioni termiche. Il modello proposto è stato, inoltre, testato, facendo uso di una serie di dati sperimentali relativi al tempo medio di indugio e alle frequenze dei salti di testine di miosina in diverse condizioni di carico. Si è anche mostrato che, con una opportuna regolazione della forza interna e della profondità della buca di potenziale, la probabilità teorica  $p$  e il tempo medio di uscita  $\mu$  di una particella browniana rappresentativa risultano in buon accordo con i loro rispettivi biologici. Un secondo insieme di dati sperimentali, relativi alla distribuzione del numero netto di salti delle testine di miosina in condizioni di basso carico, è stato, poi, analizzato per mostrare che il potenziale di tipo washboard, considerato in questo capitolo, può riprodurre tale distribuzione all'interno dell'analogo contesto matematico. La taglia piuttosto piccola del campione sperimentale a disposizione potrebbe essere alla base della discrepanza del 3% rappresentata dal fatto che il modello proposto prevede la presenza di due spostamenti netti all'indietro.

Proseguendo, è stata testata la robustezza del modello rispetto al profilo del potenziale, considerando quattro diversi profili nell'equazione del moto di Langevin. Le valutazioni che ne sono conseguite hanno mostrato che la dipendenza del tempo medio di prima uscita risulta essenzialmente insensibile alla scelta del profilo di potenziale. La scelta del profilo, comunque, riveste un ruolo fondamentale in quanto mette in relazione in modo critico la profondità della buca di potenziale e la grandezza del tempo medio di prima uscita. Infine, è stata ottenuta una fine regolazione del tempo medio di prima uscita scegliendo opportunamente il livello di asimmetria del profilo di potenziale.

Tabella 3.4: Distribuzioni della frequenza del numero netto di salti per  $U_0 = 5 k_B T$  e per tre valori di  $F_i$  scelti nell'intervallo ammissibile in precedenza determinato. Qui  $F_e = 0$ ,  $x_0 = L/2$  e  $\Delta t = 0.25$  ns. Gli altri parametri sono stati scelti come in Figura 3.4. Le ultime cinque righe mostrano il coefficiente di variazione, la probabilità di un salto in avanti ed il tempo medio di uscita, tutti ottenuti per mezzo di simulazioni numeriche. In particolare i valori teorici  $p$  e  $\mu$ , sono stati ricavati dalle equazioni (3.5) e (3.6).

$\lfloor X/L \rfloor$	Frequenza osservata	Frequenza numerica		
		$F_i = 1.70$ pN	$F_i = 1.75$ pN	$F_i = 1.80$ pN
-1		2.05	1.90	1.76
0	14	13.79	13.63	13.88
1	21	20.72	20.83	20.93
2	18	16.41	16.43	16.47
3	10	8.53	8.59	8.54
4	3	3.14	3.26	3.16
5	0	0.93	0.93	0.88
$\overline{CV}$		0.966	0.964	0.963
$\overline{p}$		0.909	0.914	0.920
$p$		0.910	0.915	0.920
$\overline{\mu}$ (ns)		1235.057	1207.288	1180.852
$\mu$ (ns)		1233.784	1206.048	1178.695

Tabella 3.5: La distribuzione della frequenza dei salti netti. Qui  $F_e = 0$ ,  $x_0 = L/2$  e la quantità adimensionale  $u_0$  rappresenta la frazione  $U_0/k_B T$ . Gli altri parametri sono stati scelti come in figura 3.4. I passi temporali sono stati scelti come segue:  $\Delta t = 0.1$  ns per  $U_0 = 4 k_B T$ , e  $\Delta t = 0.025$  ns per  $U_0 = 8 k_B T$ . Per quanto riguarda i valori indicati di  $F_i$  essi appartengono all'intervallo di valori ammissibili.

	$F_i = 1.70$ pN		$F_i = 1.75$ pN		$F_i = 1.80$ pN	
$\lfloor X_A/L \rfloor$	$u_0 = 4$	$u_0 = 8$	$u_0 = 4$	$u_0 = 8$	$u_0 = 4$	$u_0 = 8$
-1	2.11	2.05	1.94	1.90	1.85	1.81
0	13.56	13.96	13.54	13.76	13.48	14.00
1	21.13	20.26	20.92	20.26	21.30	20.46
2	16.70	16.11	16.93	16.29	16.98	16.09
3	8.43	8.58	8.53	8.61	8.40	8.56
4	2.95	3.40	3.01	3.53	2.91	3.49
5	0.75	1.12	0.78	1.15	0.76	1.11

Tabella 3.6: Profili del potenziale  $U(x)$ .

Tipo	Simbolo	Formula
Lineare	$U_L(x)$	$\begin{cases} \frac{-U_0}{L/2} \left( x - \frac{L}{2} \right) \\ \frac{U_0}{L/2} \left( x - \frac{L}{2} \right) \end{cases}$
Parabolico	$U_Q(x)$	$\frac{U_0}{L^2/4} \left( x - \frac{L}{2} \right)^2$
Coseno	$U_C(x)$	$\frac{U_0}{2} \left[ \cos \left( \frac{2\pi}{L} x \right) + 1 \right]$
di Lindner	$U_E(x)$	$\frac{U_0}{e^{2\delta} - 1} \left\{ e^{\delta \left[ \cos \left( \frac{2\pi}{L} x \right) + 1 \right]} - 1 \right\}$

Tabella 3.7: Altezza massima del potenziale in relazione al profilo con  $F_i = 1.75$  pN e  $F_e = 0.046$  pN. Gli altri parametri sono indicati nella Figura 3.4.

Tipo	$U_0(k_B T)$
Lineare	15.723
Parabolico	15.043
Coseno	13.944
Lindner ( $\delta = 0.1$ )	13.942
Lindner ( $\delta = 0.5$ )	13.918
Lindner ( $\delta = 1$ )	13.851
Lindner ( $\delta = 2$ )	13.697
Lindner ( $\delta = 3$ )	13.611
Lindner ( $\delta = 4$ )	13.591
Lindner ( $\delta = 5$ )	13.604
Lindner ( $\delta = 10$ )	13.749

Tabella 3.8: Le prime due colonne mostrano il numero netto di salti effettuati dalle testine di miosina e le frequenze osservate corrispondenti. Nelle rimanenti quattro colonne sono indicate le distribuzioni di salti netti, ottenute tramite simulazioni numeriche per i diversi profili di potenziale tutti aventi  $U_0 = 5 k_B T$ . Inoltre,  $F_i = 1.75$  pN,  $F_e = 0$ ,  $x_0 = L/2$ , e  $\Delta t = 0.05$  ns. Gli altri parametri sono stati scelti come in figura 3.4. Infine, nelle ultime due linee sono indicati i coefficienti di variazione e i tempi medi di uscita  $\mu$ , ottenuti attraverso l'equazione (3.6).

$\lfloor X/L \rfloor$	Frequenza osservata	Profili di potenziale			
		Lineare	Parabolico	Cosenoidale	Lindner ( $\delta = 2$ )
-1	0	1.89	1.92	1.90	1.99
0	14	13.61	13.69	13.73	13.81
1	21	20.67	20.69	20.59	20.46
2	18	16.47	16.42	16.17	16.20
3	10	8.63	8.60	8.70	8.64
4	3	3.33	3.29	3.38	3.34
5	0	0.98	0.95	1.05	1.07
$\overline{CV}$		0.964	0.970	0.984	0.982
$\mu$ (ns)		1206.048	1403.504	2194.007	2270.677





## Capitolo 4

### Un motore browniano per la Miosina II

Nel capitolo precedente è stato proposto un modello fenomenologico con la finalità di determinare insiemi di valori per i suoi parametri che fossero in grado di adattare il modello stesso ai risultati ottenuti per via sperimentale, presentati in [21], relativi al moto di una singola testina di Miosina II lungo un singolo filamento di actina. Negli esperimenti ivi descritti furono registrate le traiettorie durante un ciclo completo di ATP; esse presentano repentini (ma continui) balzi di ampiezza costante in entrambi i versi del moto, che qui saranno indicati per comodità quali “in alto” e “in bassi”. In tale contesto particolare importanza viene assegnata a due quantità: la percentuale di balzi verso l’alto e il tempo medio di indugio tra due balzi successivi, entrambe concorrenti a determinare la velocità media della testina di miosina.

Sostanzialmente, nel modello proposto nel capitolo precedente la testina di miosina è riguardata come una particella puntiforme sottoposta alle forze dovute all’agitazione termica oltre che ad una forza macroscopica deterministica originata dal potenziale risultante dal complesso di interazioni tra actina e miosina. È, inoltre, postulata la presenza di una forza costante (positiva) che inclina il potenziale e della quale non si fornisce alcuna giustificazione se non in termini intuitivi: essa viene supposta nascere dalla combinazione di fluttuazioni che spostano il siste-

ma in esame lontano dall'equilibrio termodinamico generando asimmetrie nel complesso delle reciproche interazioni acto-miosiniche.

In questo capitolo, conservando l'attenzione sulle finalità di interpretazioni dei risultati sperimentali sopra richiamati, sarà ripresa un'idea qualitativa proposta in [13] (che conduce ad un meccanismo atto a produrre balzi senza l'ausilio di moto diffusivo) per formalizzare, dal punto di vista fisico-matematico, la natura di tali fluttuazioni. Sinteticamente, la particella puntiforme si assume sperimenti l'influenza di uno ed uno solo di due potenziali asimmetrici. periodici, aventi medesimo profilo e uguale minimo in ogni periodo, ma sfasati spazialmente di un semi-periodo. Le alternanze tra i due potenziali si assume siano regolate da processi di Poisson (con tassi, in generale, diversi) collegati al sito ("sorgente delle fluttuazioni") nel quale avvengono le reazioni chimiche che forniscono alla particella, o ad essa sottraggono, energia in maniera tale da realizzare la necessaria coerenza con i valori del potenziale istantaneamente agente. La descrizione dettagliata del modello è fornita nel paragrafo 4.1.

In definitiva un meccanismo del genere sfrutta l'energia fornita dalla sorgente delle fluttuazioni (in grado di portare il sistema lontano dall'equilibrio) per ottenere un imbrigliamento dell'energia fornita dall'agitazione termica con la conseguente nascita di balzi di ampiezza costante detta "passo del motore". In tale contesto la determinazione di quantità quali velocità media (o equivalentemente il flusso) delle particelle nel regime stazionario e forza d'arresto del motore, ossia il carico in grado di arrestarne il moto, riveste carattere di interesse preminente (si veda, anche, [35]). Va aggiunto che recentemente (si veda, ad esempio, [39]), l'attenzione è stata rivolta anche verso un'altra importante quantità, ovvero l'efficienza energetica con la quale un motore browniano converte le fluttuazioni casuali in lavoro utile. Va segnalato, inoltre, che l'idea dei potenziali traslati è contenuta anche in un recente articolo [46] nel quale gli autori si servono di un profilo di potenziale con due minimi nel tentativo di incrementare l'efficienza del motore facendo, però, permanere la caratteristica di balzi diffusivi come nei più classici modelli di tipo "flashing ratchets".

In questo contesto, ipotizzando per i potenziali un profilo “a dente di sega” e generalizzando la linea risoltrice fornita in [12], si è in grado di ottenere in forma esatta la distribuzione di probabilità della particella browniana. Vengono, inoltre, determinati alcuni risultati teorici per mezzo dei quali, calcolando opportune medie rispetto alla distribuzione ottenuta, si possono calcolare le quantità rilevanti di cui si è detto in precedenza. Inoltre, viene anche fornita in forma chiusa la derivata del potenziale guida effettivo (“effective driving potential”) ([41]) e la forza guida effettiva (“effective driving force”). A tale riguardo, la situazione di fluttuazioni simmetriche, ossia uguali tassi di transizione tra i due potenziali, rivela una interessante e a priori insospettata proprietà: il potenziale guida effettivo risulta avere periodo pari proprio al passo del motore. Questa osservazione potrebbe fornire, quindi, una giustificazione quantitativa alla genesi del potenziale inclinato postulato nel modello proposto nel precedente capitolo.

Nel paragrafo 4.3, fissando a valori fisiologicamente accettati alcuni parametri quali temperatura, coefficiente di attrito viscoso e passo del motore, vengono calcolati numericamente le quantità di interesse di cui sopra. L’attenzione viene posta sulla determinazione degli intervalli di valori per gli altri parametri in maniera tale da raggiungere un certo accordo con i dati ottenuti per via sperimentale in [21]. Nello stesso paragrafo, infine, viene proposto un confronto tra due diverse formule per il calcolo del tempo medio di prima uscita da una buca di potenziale delle quali una fa uso del potenziale guida effettivo e della teoria sviluppata per i modelli con potenziale inclinato (vedi, ad esempio, [33]).

## 4.1 Il modello matematico

In analogia al modello fenomenologico proposto nel capitolo 3 la testina di miosina è riguardata come una particella puntiforme in moto lungo un asse, diciamo  $x$ . La particella, essendo immersa in un fluido, è soggetta ad una forza di attrito viscoso (proporzionale alla sua velocità) e ad una forza aleatoria somigliante ad un rumore bianco gaussiano che rappresenta, nel

macroscopico, l'effetto dei numerosi urti che la particella subisce da parte delle molecole del fluido. Inoltre, l'insieme di tutte le interazioni con le molecole del filamento di actina vengono, qui, descritte attraverso un potenziale periodico rispetto alla posizione  $x$ , il cui periodo è pari al doppio della distanza  $L$  tra due monomeri consecutivi di actina. Spesse volte, nel seguito, la distanza  $L$  sarà richiamata (come nel precedente capitolo) con l'espressione “passo del motore”. Nel presente modello, come peraltro diffusamente riconosciuto valido ([36], [12]), il moto della testina di miosina sarà supposto altamente sovrasmorzato, e pertanto sarà trascurata la forza dovuta all'inerzia.

Con il solito significato delle notazioni  $(\dot{\phantom{x}})$  e  $(\phantom{x})'$  l'equazione del moto della particella si scrive:

$$\dot{x}(t) = -\frac{U'_S(x) - F_e}{\rho} + \sqrt{\frac{2k_B T}{\rho}} \Lambda(t), \quad (4.1)$$

nella quale  $F_e$ ,  $\rho$ , e  $T$  sono parametri che rappresentano, rispettivamente, una forza eventualmente imposta dall'esterno, il coefficiente di attrito viscoso e la temperatura in gradi Kelvin. La quantità adimensionale  $\Lambda(t)$  rappresenta una variabile aleatoria somigliante al rumore bianco gaussiano standard e  $k_B$  la costante di Boltzmann. Infine,  $U_S(x)$  rappresenta il potenziale  $2L$ -periodico più sopra introdotto e  $S$  una variabile aleatoria che qui si assume avere per spettro l'insieme  $\{1, 2\}$ ; essa è collegata alla sorgente delle fluttuazioni e individua lo stato chimico corrente. Con  $s \in \{1, 2\}$ , la transizione dallo stato chimico  $s$  allo stato chimico  $3-s$  avviene in accordo con un processo di Poisson il cui tasso sarà denotato con  $a_s$ . Posto  $a = a_1 + a_2$  risulta agevole verificare che  $P_1 = P(S = 1) = a_2/a$  e  $P_2 = P(S = 2) = a_1/a$ . Nel modello qui proposto,  $U_1(x)$  e  $U_2(x)$  hanno il medesimo profilo “a dente di sega” con buche entrambe di profondità  $U_0$  posizionate, rispettivamente, in  $L_A$  e in  $L_A + L$  ( $0 < L_A < L$ ). La traslazione di ampiezza  $L$  delle buche si traduce, allora, in una traslazione di ampiezza  $L$  per ogni  $x \in [0, L]$ ; in simboli:

$$U_s(x + L) = U_{3-s}(x), \quad \text{per } x \in [0, L] \text{ e } s \in \{1, 2\}. \quad (4.2)$$

La Figura 4.1 fornisce una visione schematica della dinamica fin qui descritta.

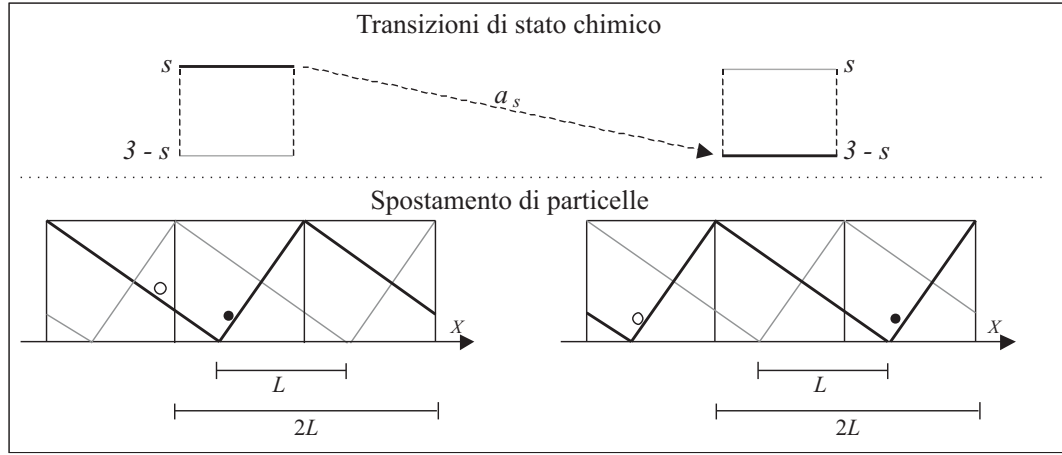


Figura 4.1: Illustrazione del motore browniano descritto nel testo. In alto sono rappresentate transizioni di stato indotte dalle reazioni chimiche. In basso sono, invece, designati sia il potenziale corrente (linea piena) che quello precedente (linea tratteggiata). Sono, inoltre, evidenziate le possibili posizioni di due particelle (pallino pieno e pallino vuoto), come conseguenza della transizione di potenziale.

All'equazione differenziale stocastica (4.1), che regge il moto di una singola particella, è associata la formulazione differenziale di Fokker-Plank (si veda, ad esempio, [10]) che tiene conto dell'evoluzione di un insieme di particelle identiche e sottoposte alla medesima dinamica. Essa, indicando con  $D = k_B T / \rho$  la costante di diffusione, si esprime attraverso le equazioni:

$$\begin{cases} \frac{\partial p_1(x, t)}{\partial t} = -a_1 p_1(x, t) + a_2 p_2(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{U'_1(x) - F_e}{\rho} p_1(x, t) \right] + D \frac{\partial^2}{\partial x^2} p_1(x, t); \\ \frac{\partial p_2(x, t)}{\partial t} = +a_1 p_1(x, t) - a_2 p_2(x, t) + \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{U'_2(x) - F_e}{\rho} p_2(x, t) \right] + D \frac{\partial^2}{\partial x^2} p_2(x, t). \end{cases} \quad (4.3)$$

Nella ricerca della soluzione del sistema (4.3) la posizione  $x$  della particella è confinata all'intervallo  $(0, 2L)$ , volendo con ciò intendere che la soluzione ottenuta ( $2L$ -periodica) dovrà tenere

conto dei contributi di tutte le ascisse congrue tra loro modulo  $2L$ . La quantità  $p_s(x, t)dx$ , con  $s \in \{1, 2\}$ , rappresenta, allora, la frazione di particelle che al tempo  $t$  si trovano intorno a ciascuna posizione  $x + 2kL$  congiuntamente all'evento  $\{S = s\}$ , per ogni  $x \in (0, 2L)$  e per ogni  $k$  intero relativo. Come già evidenziato nel capitolo 1, in tale dinamica ridotta, il raggiungimento di un regime stazionario nel quale viene a mancare la dipendenza delle funzioni  $p_s(x, t)$  dal tempo  $t$ , è suggerito da considerazioni fisiche (si veda, ad esempio, [40]). Per semplicità di notazioni la soluzione nel regime stazionario sarà denotata con  $p_s(x)$ . Inoltre, dall'osservazione della Figura 4.2, si scorgono quattro consecutivi sottointervalli (individuati dagli estremi  $e_0 = 0, e_1 = L_A, e_2 = L, e_3 = L_A + L$  e  $e_4 = 2L$ ) nei quali si registra la variazione di almeno uno dei coefficienti angolari relativi ai due potenziali. In ognuna di tali zone la funzione  $U'_s(x)$

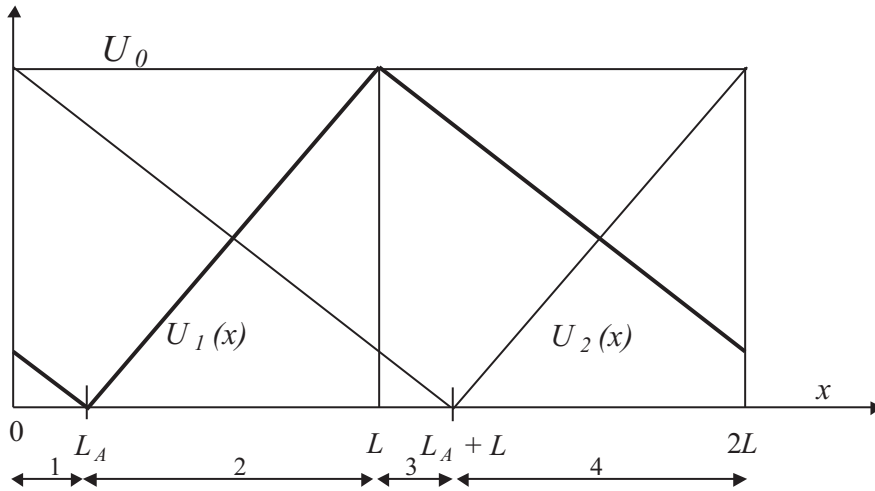


Figura 4.2: Illustrazione grafica delle zone 1, 2, 3, 4 che ripartiscono l'intervallo di periodicità  $(0, 2L)$  dei potenziali a dente di sega. Le zone corrispondono ai sottointervalli in cui si osserva la variazione di almeno uno dei due coefficienti angolari.

risulta essere costante e pertanto la sua derivata è nulla. Con  $r \in \{1, 2, 3, 4\}$  e  $s \in \{1, 2\}$  e posto  $U'_s(x) = m_{s,r}$ , ( $x$  appartiene alla zona  $r$ -ma e  $s$  è lo stato chimico corrente) il sistema (4.3) nel

regime stazionario, può essere riscritto nella forma:

$$\begin{cases} p''_{1,r}(x) = -\frac{m_{1,r} - F_e}{\rho D} p'_{1,r}(x) + \frac{a_1}{D} p_{1,r}(x) - \frac{a_2}{D} p_{2,r}(x); \\ p''_{2,r}(x) = -\frac{m_{2,r} - F_e}{\rho D} p'_{2,r}(x) - \frac{a_1}{D} p_{1,r}(x) + \frac{a_2}{D} p_{2,r}(x). \end{cases} \quad (4.4)$$

Per la soluzione del sistema (4.4) si può seguire una linea analoga a quella tracciata in [12]. Precisamente, con  $s \in \{1, 2\}$  e  $r, i \in \{1, 2, 3, 4\}$ , indicati con  $\lambda_{r,i}$  gli autovalori del sistema (4.4) nel sottointervallo  $r$ -mo<sup>1</sup>, ivi si ricerca la soluzione nella forma:

$$p_{s,r}(x) = \sum_{i=1}^4 C_{s,r,i} e^{\lambda_{r,i} x}. \quad (4.5)$$

Restano, in definitiva, da specificare i 32 coefficienti  $C_{s,r,i}$ . A tale scopo, si osservi che, noti gli autovalori, imporre che la (4.5) verifichi il sistema (4.4) comporta la determinazione dei rapporti  $C_{2,r,i}/C_{1,r,i}$ . Inoltre, indicando con  $J_s(x)$  il flusso di probabilità nello stato  $s$ -mo definito come

$$J_s(x) = -D \left[ \frac{U'_s(x) - F_e}{\rho D} p_s(x) + p'_s(x) \right], \quad (4.6)$$

i rimanenti 16 coefficienti possono essere calcolati, imponendo, oltre alla condizione di normalizzazione

$$\sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} p_s(x) dx = 1, \quad (4.7)$$

le seguenti ulteriori 15 condizioni sulle funzioni  $p_s(x)$  e  $J_s(x)$ :

$$p_s(e_0^+) = p_s(e_4^-), \quad p_s(e_r^-) = p_s(e_r^+) \quad (4.8)$$

$$J_1(e_0^+) = J_1(e_4^-), \quad J_s(e_r^-) = J_s(e_r^+) \quad (4.9)$$

con  $s \in \{1, 2\}$  e  $r \in \{1, 2, 3\}$ .

---

<sup>1</sup>È immediato verificare che uno di essi, diciamo  $\lambda_{r,4}$ , risulta essere nullo.



Si osservi che per  $r \in \{1, 2, 3, 4\}$  e  $s \in \{1, 2\}$  le funzioni  $J_s(x)$ , definite in (4.6), possono essere calcolare mediante la posizione (4.5):

$$J_{s,r}(x) = -D \sum_{i=1}^4 C_{s,r,i} \left[ \frac{m_{s,r} - F_e}{\rho D} + \lambda_{r,i} \right] e^{\lambda_{r,i} x}. \quad (4.10)$$

**Osservazione 4.1** *Si fa esplicitamente osservare che, con  $s \in \{1, 2\}$ , sia  $p_s(x)$  che  $J_s(x)$  dipendono anche dai parametri precedentemente introdotti; precisamente risulta:*

$$p_s(x) \equiv p_s(x; a_1, a_2, U_0, L, L_A, \rho, T, F_e); \quad (4.11)$$

$$J_s(x) \equiv J_s(x; a_1, a_2, U_0, L, L_A, \rho, T, F_e). \quad (4.12)$$

*Laddove, nel seguito, si rendesse opportuno evidenziare la dipendenza di queste funzioni da qualcuno di parametri sarà adoperata una notazione che la renda esplicita.*

## 4.2 Risultati teorici

In questa paragrafo ci si propone di determinare alcune quantità che sono di interesse per un motore browniano. Prima di procedere in questa direzione, definiamo la variabile aleatoria  $X$  che esprime la posizione occupata dalla particella nel regime stazionario e nella dinamica ridotta. Per i potenziali a dente di sega, nel precedente paragrafo è stata descritta in dettaglio la modalità con la quale si può ottenere la distribuzione congiunta di  $X$  con la variabile  $S$  esprimente lo stato chimico corrente. Marginalizzando rispetto a quest'ultima si ottiene immediatamente che la densità di probabilità  $p(x)$  di  $X$  vale  $p_1(x) + p_2(x)$ . Nel regime stazionario, inoltre, il principio di conservazione della probabilità assicura che il flusso totale  $J(x) = J_1(x) + J_2(x)$

è una costante che nel seguito indicheremo con  $J$ . Infine, indicata con  $g(X, S)$  una qualsiasi funzione misurabile della coppia aleatoria  $(X, S)$ , se ne può valutare la media attraverso la posizione:

$$E[g(X, S)] = \sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} g(x, s) p_s(x) dx. \quad (4.13)$$

**Proposizione 4.1** *Nel regime stazionario risulta:*

$$J = \frac{1/\rho}{2L} \{F_e + E[-U'_S(X)]\}. \quad (4.14)$$

DIM. Integrando il flusso totale nell'intervallo  $(0, 2L)$  si ottiene

$$2LJ = \int_0^{2L} J dx = \int_0^{2L} J(x) dx = \sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} J_s(x) dx,$$

dalla quale per mezzo della (4.6) e ricordando la partizione in quattro zone dell'intervallo  $(0, 2L)$  si ricava ancora:

$$2LJ = -D \left[ \sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} \frac{U'_s(x) - F_e}{\rho D} p_s(x) dx + \sum_{s=1}^2 \sum_{r=1}^4 \int_{e_{r-1}}^{e_r} p'_s(x) dx \right].$$

Si noti che, in virtù delle condizioni (4.8), il secondo addendo racchiuso nelle parentesi quadrate è nullo. Pertanto

$$J = \frac{1/\rho}{2L} \left[ \sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} -U'_s(x) p_s(x) dx + F_e \sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} p_s(x) dx \right].$$

La tesi segue applicando al secondo addendo in parentesi quadrate la condizione (4.7). ■

Per la forza di arresto  $F_{st}$  del motore che è definita come quella forza esterna che rende nullo il flusso totale delle particelle, vale il seguente risultato.

**Corollario 4.1** *La forza di arresto del ratchet  $F_{st}$  è il punto fisso di  $E[U'_S(X)]$  riguardata come funzione di  $F_e$  (vedi, anche, [35]).*

DIM. Dalla definizione di forza d'arresto e dall'Osservazione 4.1, azzerando il primo membro della equazione (4.14) si ottiene

$$0 = F_{st} + E[-U'_S(X)] = F_{st} - \sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} U'_s(x) p_s(x; F_{st}) dx$$

e da qui l'asserto. ■

Per la valutazione della forza prodotta dal ratchet si seguirà la linea proposta in [41]. In primo luogo, ponendo

$$\tilde{V}'(x) = \sum_{s=1}^2 U'_s(x) \frac{p_s(x)}{p(x)}. \quad (4.15)$$

e sommando membro a membro le equazioni del sistema (4.3) nel regime stazionario, si ottiene:

$$0 = \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{\tilde{V}'(x) - F_e}{\rho} p(x) \right] + D \frac{\partial^2}{\partial x^2} p(x) \quad (4.16)$$

Dal momento che sia i potenziali  $U_1(x)$  e  $U_2(x)$  che le densità di probabilità  $p_1(x)$  e  $p_2(x)$  sono funzioni  $2L$ -periodiche lo stesso accade per  $\tilde{V}'(x)$ ; pertanto, la sua primitiva  $\tilde{V}(x)$  che in [41] viene chiamata “potenziale guida effettivo”, risulta essere la somma di una funzione  $2L$ -periodica, diciamo  $U(x)$ , e di un addendo lineare. In simboli:

$$\tilde{V}(x) = U(x) - F_i \cdot x \quad (4.17)$$

con la costante  $F_i$  avente le dimensioni di una forza.

In definitiva, nella formulazione di Fokker Plank l'equazione (4.16) descrive la dinamica, nel regime stazionario, di un insieme di particelle browniane soggette ad un potenziale inclinato  $\tilde{V}(x)$ .

**Osservazione 4.2** Per  $x \in [0, L_A]$  la funzione  $\widetilde{V}'(x)$  è costante. Questo segue dalla (4.15) e dal fatto che in tale intervallo  $U_1'(x) = U_2'(x) = m_{11} \equiv m_{21}$ . Pertanto, per  $x \in [0, L_A]$ , la funzione  $\widetilde{V}(x)$  è lineare con pendenza pari ad  $m_{11}$ . La stessa cosa accade alla media aritmetica dei potenziali  $U_1(x)$  e  $U_2(x)$ . In virtù della (4.17) la linearità permane anche per la funzione  $U(x)$  seppure con pendenza diversa e pari a  $m_{11} + F_i$ .

A questo punto si è in grado di dimostrare la seguente proposizione.

**Proposizione 4.2** Per la “forza guida effettiva”  $F_i$ , si ha:

$$F_i = -\frac{1}{2L} \int_0^{2L} \widetilde{V}'(x) dx = -\frac{1}{2L} E \left[ \frac{U'_S(X)}{p(X)} \right]. \quad (4.18)$$

DIM. Dall’essere  $U(x)$  una funzione  $2L$ -periodica, dalla (4.15) si ricava  $F_i$  come rapporto tra la “energia guida effettiva”  $\Delta \widetilde{V} = \widetilde{V}(0) - \widetilde{V}(2L)$  e il periodo  $2L$ . D’altra parte, integrando ambo i membri della (4.15) nell’intervallo  $(0, 2L)$ , si ottiene:

$$\begin{aligned} \Delta \widetilde{V} &= -\int_0^{2L} \widetilde{V}'(x) dx = -\int_0^{2L} \sum_{s=1}^2 U'_s(x) \frac{p_s(x)}{p(x)} dx \\ &= -\sum_{s=1}^2 \int_0^{2L} \frac{U'_s(x)}{p(x)} p_s(x) dx = -E \left[ \frac{U'_S(X)}{p(X)} \right]. \end{aligned}$$

■

**Osservazione 4.3** Posto  $F = F_i + F_e$ , dall’equazione (4.16) si evince che le particelle browniane sono soggette ad un potenziale inclinato comprensivo di un’eventuale forza esterna costante dato da:

$$V(x) = \widetilde{V}(x) - F_e \cdot x = U(x) - F_i \cdot x - F_e \cdot x = U(x) - F \cdot x \quad (4.19)$$

Inoltre, dall'Osservazione 4.1 discende, in particolare, che  $F_i$  dipende dalla forza esterna  $F_e$ .

Nel caso in cui risulta  $F = F_i + F_e = 0$ , ossia quando la forza guida effettiva è esattamente bilanciata da una forza esterna costante, il potenziale  $V(x)$  perde l'inclinazione e pertanto il flusso  $J$  si annulla. In definitiva, possiamo riguardare  $F_{st}$  anche come punto fisso della funzione  $E[U'_S(X)/p(X)]/(2L)$ .

Si ricorda che la funzione  $\widetilde{V}'(x)$  risulta essere  $2L$ -periodica, ma nel caso di transizioni simmetriche (i.e.  $a_1 = a_2$ ), essa diventa  $L$ -periodica. Come conseguenza di ciò si ha che il periodo del potenziale  $U(x)$  risulta pari al passo del motore  $L$ . La dimostrazione di tale risultato si articola in tre passi di seguito riportati.

**Passo 1** Per  $x \in [0, L]$  si ha:

$$p_s(x + L) = p_{3-s}(x) \iff a_1 = a_2$$

Dunque, se  $a_1 = a_2$ , dalla equazione (4.2) si ricava che, a parte uno slittamento di ampiezza  $L$ , le particelle browniane nel regime stazionario sono identicamente distribuite negli stati 1 e 2, in simboli:

$$p_1(x + L) = p_2(x), \quad p_2(x + L) = p_1(x) \quad \forall x \in [0, L]. \quad (4.20)$$

Viceversa, se vale l'Eq. (4.20), allora dal sistema (4.3), riscritto nello stato stazionario, dopo alcuni passaggi algebrici si ottiene  $a_1 = a_2$ . Dunque risulta  $p_s(x + L) = p_{3-s}(x)$  se e soltanto se si è nel caso di transizioni simmetriche.

**Passo 2** Ci si propone ora di dimostrare che se esistono due costati reali positive  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  per le quali risulti:

$$p_s(x + L) = \alpha_s p_{3-s}(x), \quad \text{per } x \in [0, L], \quad (4.21)$$

allora  $\alpha_1 \alpha_2 = 1$ . Questo risultato segue direttamente dall'eq. (4.21) imponendo le condizioni di continuità (4.8). Infatti:

$$p_1(L^-) = p_1(L^+) = \alpha_1 p_2(0^+) = \alpha_1 p_2(2L^-) = \alpha_1 \alpha_2 p_1(L^-).$$

**Passo 3** Si può ora dimostrare che, per  $x \in [0, L]$ , si ha

$$\widetilde{V}'(x + L) = \widetilde{V}'(x) \iff a_1 = a_2.$$

Dunque,

$$\begin{aligned} \widetilde{V}'(x + L) = \widetilde{V}'(x) &\Leftrightarrow \sum_{s=1}^2 U'_{3-s}(x) \frac{p_s(x + L)}{p(x + L)} = \sum_{s=1}^2 U'_s(x) \frac{p_s(x)}{p(x)} \\ &\Leftrightarrow \sum_{s=1}^2 U'_s(x) [p_2(x) p_2(x + L) - p_1(x) p_1(x + L)] = 0 \\ &\Leftrightarrow \frac{p_1(x + L)}{p_2(x + L)} = \frac{p_2(x)}{p_1(x)}. \end{aligned} \quad (4.22)$$

Da cui si ricava,

$$\widetilde{V}'(x + L) = \widetilde{V}'(x) \Rightarrow p_1(x + L) = \alpha p_2(x) \text{ and } p_2(x + L) = \alpha p_1(x), \quad (4.23)$$

con  $\alpha$  una qualsiasi costante positiva. Applicando ora il risultato dimostrato al Passo 2 alle equazioni (4.23), segue  $\alpha = \alpha_1 = \alpha_2 = 1$ , che in virtù del Passo 1 implica l'uguaglianza dei tassi ( $a_1 = a_2$ ). Inversamente, se  $a_1 = a_2$ , risulta valida la (4.20), così che l'ultima uguaglianza della (4.22) è immediatamente verificata e tanto basta per dimostrare la  $L$ -periodicità della funzione  $\widetilde{V}'(x)$ .

**Corollario 4.2** *La funzione periodica  $U(x)$  risulta avere periodo pari al passo del motore  $L$  se e solo se  $a_1 = a_2$ . Inoltre*

$$F_i = -\frac{1}{L} \int_0^L \widetilde{V}'(x) dx. \quad (4.24)$$

DIM. La prima affermazione segue dalla già acclarata periodicità di  $U(x)$  e dal fatto che per il Passo 3 la sua derivata  $U'(x)$  ha periodo  $L$ . Per lo stesso Passo 3 si ha inoltre che:

$$\int_0^{2L} \tilde{V}'(x) dx = \int_0^L \tilde{V}'(x) dx + \int_0^L \tilde{V}'(x+L) dx = 2 \int_0^L \tilde{V}'(x) dx$$

per mezzo della quale è immediato ottenere la (4.24). ■

Riassumendo, si ha che nel caso di transizioni simmetriche l'equazione (4.16) descrive il regime stazionario del processo di diffusione responsabile della dinamica di una particella retta dall'equazione differenziale stocastica

$$\dot{x}(t) = -\frac{\tilde{V}'(x) - F_e}{\rho} + \sqrt{\frac{2k_B T}{\rho}} \Lambda(t). \quad (4.25)$$

Qui, a differenza dell'equazione (4.1), non è presente una deriva derivante da una alternanza stocastica di due potenziali, e la dinamica complessiva risulta essere determinata esclusivamente da un potenziale di tipo washboard  $\tilde{V}(x)$  e dagli effetti delle fluttuazioni termiche. Dalle equazioni (4.17) e (4.25), si evince che la particella browniana è soggetta ad una diffusione avente deriva pari a  $[U'(x) - (F_i + F_e)]/\rho$ . Questo implica che, in definitiva la stessa particella risulta essere soggetta ad un potenziale inclinato  $U(x) - (F_i + F_e)x$ . L'inclinazione scompare ogni qualvolta risulta  $F = F_i + F_e = 0$ , ossia quando la forza guida effettiva  $F_i$  è esattamente bilanciata dalla forza esterna  $F_e$ . In un caso del genere si ha che la corrente di probabilità totale  $J$  si annulla.

Seguendo la linea teorica enunciata in [20] sulle questioni energetiche delle particelle browniane nei modelli in cui le fluttuazioni del potenziale obbediscono ad un processo di Markov discreto, si può a questo punto valutare l'energia media consumata nella dinamica retta dalle equazioni (4.4) nell'unità di tempo. Precisamente, indicato con  $\Delta U_S(X) = U_{3-S}(X) - U_S(X)$  la variabile aleatoria che rappresenta la differenza di potenziale nella posizione  $X$  e nello stato  $S$ , vale il seguente risultato.

**Proposizione 4.3** *L'energia media  $\mathcal{H}$  consumata dalla particella browniana nell'unità di tempo vale:*

$$\mathcal{H} = E [a_S \Delta U_S(X)]. \quad (4.26)$$

DIM. Nel regime stazionario, la non dipendenza dal tempo dei tassi di transizione insieme al fatto che è unitario l'intervallo di tempo considerato comporta che l'Eq. (10) in [20] con le posizioni fatte in precedenza si scrive:

$$\mathcal{H} = \int_0^{2L} \sum_{s=1}^2 a_s [U_{3-s}(x) - U_s(x)] p_s(x) dx$$

e da quest'ultima segue la tesi scambiando il segno di integrale con quello della sommatoria. ■

**Proposizione 4.4** *L'efficienza  $\eta$  del motore, secondo la definizione proposta in [39], vale:*

$$\eta = \frac{1}{\rho} \frac{\{F_e + E [-U'_S(X)]\} \cdot F_e}{E [a_S \Delta U_S(X)]}. \quad (4.27)$$

DIM. La quantità  $\eta$  viene definita come il rapporto tra il lavoro svolto sul carico e la variazione di energia libera di Gibbs (entrambe le quantità si intendono nell'unità di tempo). Il numeratore allora si ottiene moltiplicando la velocità media della particella per la forza esterna. Assumendo, inoltre, che la sorgente delle fluttuazioni ha entropia nulla sulla scala dei tempi considerati, il denominatore uguaglia l'energia  $\mathcal{H}$  definita e calcolata nella proposizione 4.26. La tesi segue allora dalla Eq. (4.14) ricordando che il flusso totale  $J$  rappresenta la velocità media della particella per unità di lunghezza (pertanto la velocità media di quest'ultima nell'intervallo  $(0, 2L)$  vale  $2L \cdot J$ ). ■

Prima di concludere questo paragrafo appare utile riscrivere la formula relativa alla potenza sviluppata dal ciclo delle reazioni chimiche proposta in [41], facendo osservare esplicitamente



che la determinazione delle funzioni  $p_s(x)$ , per  $s \in \{1, 2\}$ , ne consente la diretta valutazione numerica.

**Proposizione 4.5** *Il tasso con il quale l'energia libera fluisce dal sito delle reazioni chimiche al sistema actina-miosina  $\mathcal{W}$  vale:*

$$\mathcal{W} = 2LJ \cdot E [-U'_S(X)]. \quad (4.28)$$

DIM. La dimostrazione segue dalla Eq.(6) in [41], tenendo conto che nel modello qui proposto sussiste l'indipendenza tra la forza relativa alle transizioni di stato e la velocità della particella browniana. Inoltre, come precedentemente affermato, la media di tale velocità risulta essere pari al flusso  $J$  per il periodo  $2L$  dei potenziali. In simboli si ha, dunque:

$$\mathcal{W} = E \{(2LJ) \cdot [(-U'_S(X))]\} = 2LJ \cdot E [-U'_S(X)]. \quad (4.29)$$

■

### 4.3 Risultati numerici

La procedura descritta nella sezione 4.1 consiste nella risoluzione di quattro equazioni di 3° grado e di un sistema di 16 equazioni lineari in 16 incognite per la determinazione, rispettivamente, degli autovalori e dei coefficienti della combinazione di funzioni esponenziali presenti nella posizione (4.5). Con la sua applicazione si può ottenere analiticamente le funzioni  $p_s(x)$  e  $J_s(x)$  per  $s \in \{1, 2\}$ . L'andamento qualitativo di tali funzioni è riportato nei grafici delle Figure 4.3 e 4.4. Nella Figura 4.4, inoltre, è evidenziato l'andamento costante del flusso totale  $J \equiv J(x) = J_1(x) + J_2(x)$ .

Inoltre, dalla conoscenza di  $p_s(x)$ , per  $s \in \{1, 2\}$  l'equazione (4.15) ci permette anche la determinazione di  $\widetilde{V}'(x)$ . Da essa imponendo  $\widetilde{V}(0) = [U_1(0) + U_2(0)]/2$ , mediante una

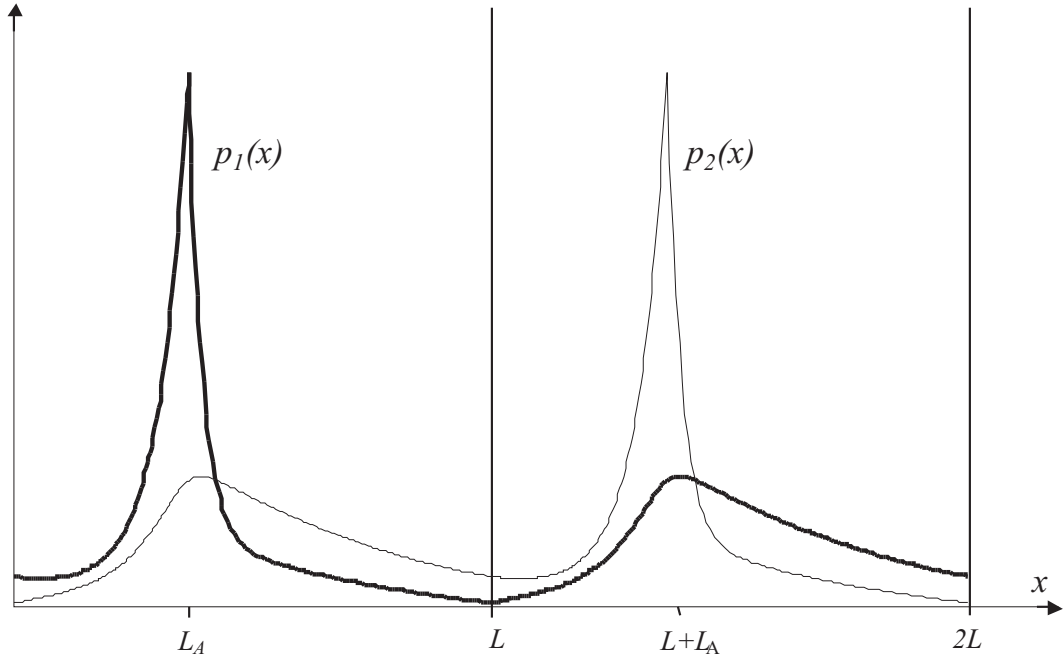


Figura 4.3: Grafici delle probabilit  congiunte  $p_1$  e  $p_2$  in funzione della posizione  $x$ .

opportuna formula di quadratura si possono, inoltre, valutare numericamente le funzioni  $\tilde{V}(x)$  e  $U(x)$ . La Figura 4.5 riporta l'andamento grafico di  $\tilde{V}(x)$  e di  $U(x)$  nel caso  $a_1 = a_2$ ; essa evidenzia il dimostrato dimezzamento del periodo di  $U(x)$  e la linearit , per  $x \in [0, L_A]$ , delle funzioni  $\tilde{V}(x)$  e  $U(x)$ .

In quello che segue sar  conservata la situazione di reazioni simmetriche  $a_1 = a_2$ .

Per rendere la discussione maggiormente quantitativa si far  riferimento ad alcuni degli esperimenti riportati in [21], dove una singola testina di Miosina II fu fissata alla punta di un microago e portata in contatto con un singolo filamento di actina immerso in una soluzione con molecole di ATP. Un apposito dispositivo era in grado di registrare la posizione della testina durante un ciclo completo di ATP. La traiettoria cos  registrata presenta oscillazioni di lunga durata (tempo di indugio) intorno a posizioni di equilibrio equidistanti di circa 5.3 nm. Inoltre, si possono osservare cambiamenti di posizione di equilibrio, denominati balzi, sia in alto che in

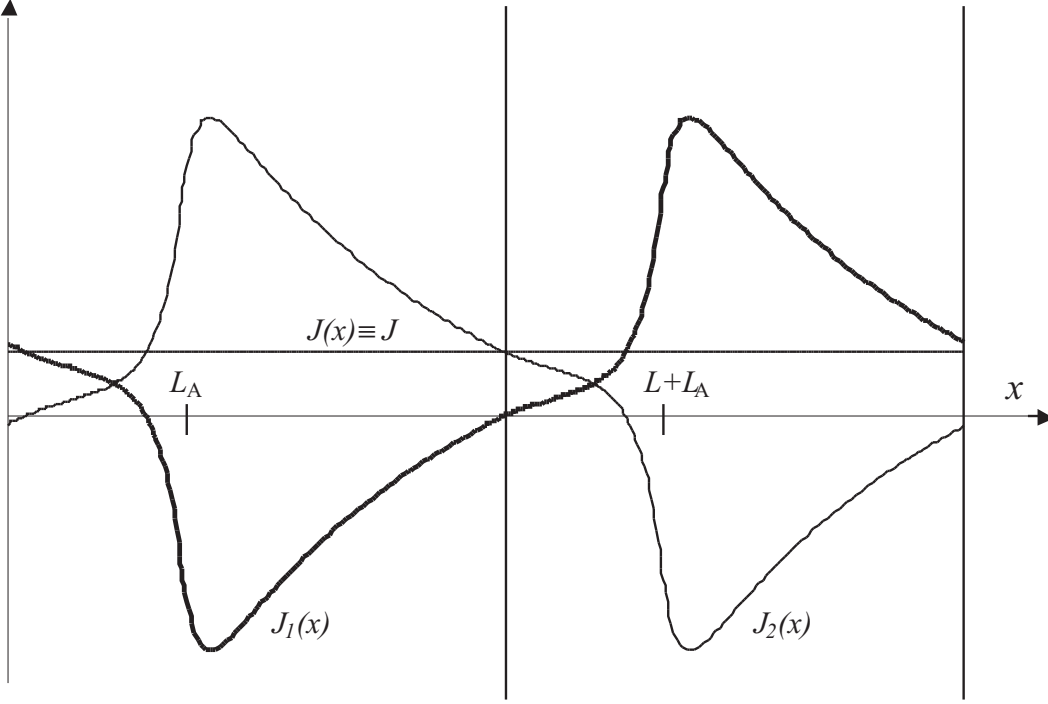


Figura 4.4: Grafici dei flussi congiunti  $J_1$  e  $J_2$  in funzione della posizione  $x$ .

basso.

Gli esperimenti furono condotti a temperatura ambiente e pertanto  $T = 293$  K. Per il passo del motore ne fisseremo il valore a  $L = 5.5$  nm come riportato in [25] e [32]. Come nel capitolo precedente, per il coefficiente di attrito viscoso ci si riferisce al valore  $\rho = 90$  pN ns/nm riportato in [44] e validato da analoga stima ( $\rho = 60$  pN ns/nm) riportata in [29] per una proteina di dimensioni leggermente inferiori a quelle delle testina di miosina. Restano, in definitiva, da specificare i valori dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a} = a_1 = a_2$  relativi alla profondità delle buche di potenziale, alla loro localizzazione nell'intervallo  $(0, 2L)$  e al tasso delle transizioni di stato.

In condizioni di basso carico ( $F_e \simeq 0$ ) applicato alla testina di Miosina, furono osservati tempi di indugio  $\hat{\mu}$  mediamente intorno al valore di 5 ms e percentuali di balzi in alto  $\hat{p}$  nell'intervallo  $(0.8, 0.9)$ . Questi valori comportano una stima per la velocità media  $\hat{v} = (2\hat{p} - 1)\hat{\mu}/L$

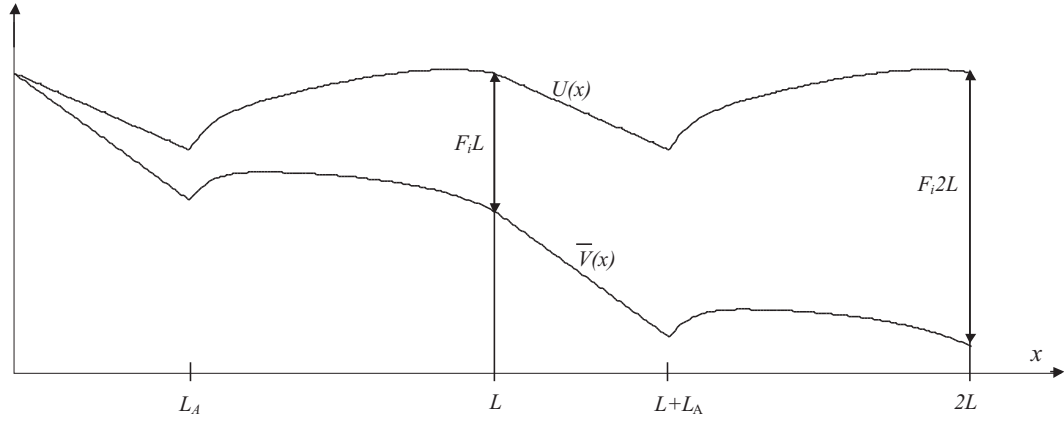


Figura 4.5: Grafici del potenziale guida effettivo  $V(x)$  e della sua componente periodica  $U(x)$  in funzione della posizione  $x$  nel caso di  $a_1 = a_2$ .

delle testine di Miosina nell'intervallo  $(6.6, 9.9) \times 10^{-7}$  nm/ns. Considerando il valore doppio del periodo dei potenziali  $U_1(x)$  e  $U_2(x)$  rispetto al passo del motore e uguagliando la velocità media delle testine di Miosina e quella delle particelle browniane si ottiene una stima  $\hat{J} = \hat{v}/(2L)$  del flusso delle particelle browniane nel regime stazionario appartenente all'intervallo  $(6.0, 8.0) \times 10^{-8}$  1/ns. La Tabella 4.1 mostra terne di  $(U_0, L_A, \bar{a})$  che conducono a valori di flusso nell'intervallo specificato.

**Osservazione 4.4** Si noti che il parametro  $L_A$  che localizza la buca del potenziale  $U_1(x)$  può variare solo nell'intervallo  $(0, L)$ . Infatti, se fosse  $L_A > L$ , basterebbe scambiare il ruolo del potenziale  $U_2(x)$  rispetto a quello di  $U_1(x)$ . Nelle Tabelle 4.1, 4.2 e 4.3 si sono scelti valori di  $L_A$  sufficientemente lontani dagli estremi come forma di cautela nella risoluzione numerica del sistema lineare definito dalle Equazioni (4.7)÷(4.9).

Un'indicazione sul valore di  $\bar{a}$  è fornita in [13]. In tale lavoro viene stimato il flusso totale

di poco inferiore alla metà della media armonica dei tassi che nel caso di reazioni simmetriche coincide con la metà di  $\bar{a}$ .

Per quanto riguarda l'individuazione dei valori di  $U_0$  è interessante l'osservazione dei grafici in Figura 4.6 dell'andamento del flusso al variare della profondità della buca dei potenziali per varie scelte di  $F_e$ : nell'intervallo  $(30 k_B T, 34 k_B T)$  il flusso  $J$ , oltre a rientrare nell'intervallo desiderato, ammette ivi un punto di massimo relativo.

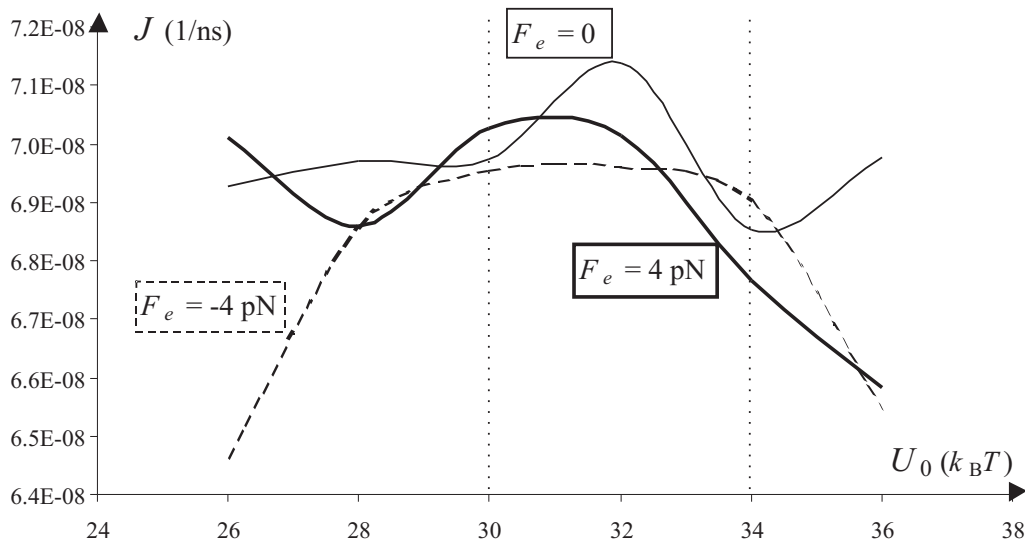


Figura 4.6: Il flusso  $J$  al variare di  $U_0$  per 3 diverse scelte della forza esterna  $F_e$ . In tali grafici  $T = 293$  K,  $\rho = 90$  pN ns/nm,  $L = 5.5$  nm,  $L_A = 2$  nm e  $\bar{a} = 1.4 \times 10^{-7}$  1/ns.

La Figura 4.7 mostra l'andamento del flusso in funzione della forza esterna  $F_e$  per varie scelte di  $U_0$ ; il punto di intersezione di ognuna delle curve con l'asse orizzontale rappresenta il valore della forza di stop  $F_{st}$  riportato nella Tabella 4.1. Da questa Figura si evince che il flusso si mantiene all'incirca costante in un intervallo del tipo  $(F_e^*(U_0), 0)$ : il motore, dunque,

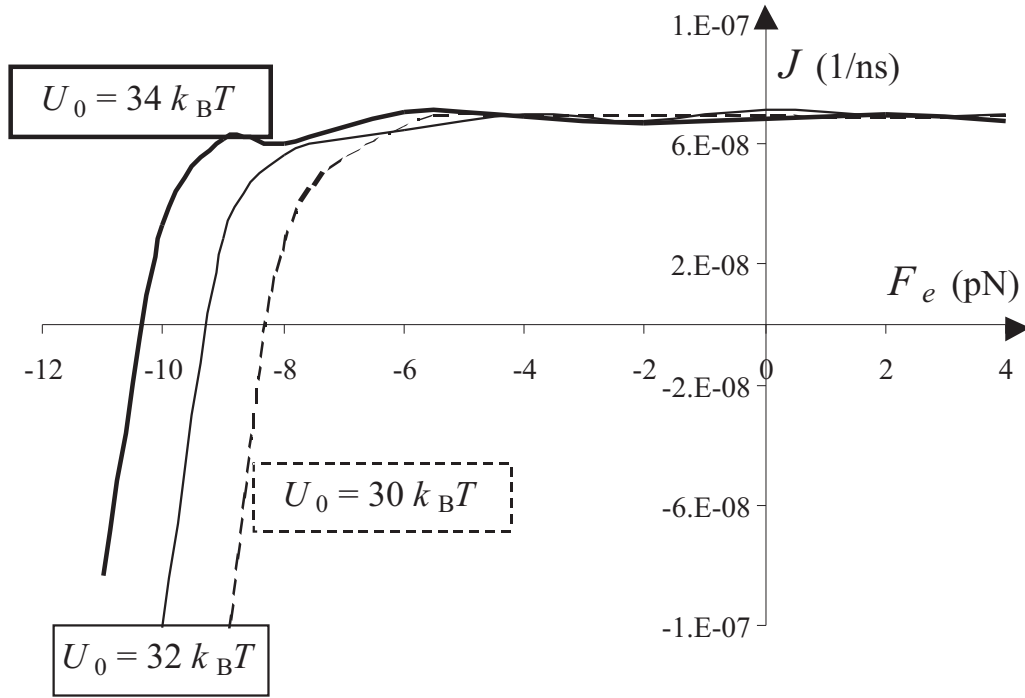


Figura 4.7: Il flusso  $J$  al variare di  $F_e$  per 3 diverse scelte della profondità della buca  $U_0$ . In tali grafici  $T = 293$  K,  $\rho = 90$  pN ns/nm,  $L = 5.5$  nm,  $L_A = 2$  nm e  $\bar{a} = 1.4 \times 10^{-7}$  1/ns.

reagisce alla variazione della forza esterna mantenendo inalterato il flusso delle particelle. Una maniera per ottenere questo risultato è quella di produrre una forza guida effettiva maggiore: la Figura 4.8 mostra, in effetti, che ciò avviene. Inoltre, per  $F_e < F_e^*(U_0) \simeq -6$  pN si registra una decrescita esponenziale del flusso con conseguente inversione nella direzione delle particelle quando  $F_e < F_{st}$  (si veda, anche, [39]).

Nella prospettiva della dinamica retta dal singolo potenziale inclinato  $V(x)$  l'inversione del flusso è confermata dall'osservazione della Figura 4.8. Infatti, in essa si intravedono, al decrescere di  $F_e$ , le intersezioni dei grafici di  $F_i$  in funzione di  $F_e$  con la retta di equazione  $F_i + F_e = 0$ . Tale fatto comporta che oltre tali punti di intersezione l'inclinazione  $F =$

$F_i + F_e$  del potenziale  $V(x)$  risulta essere negativa, con conseguente segno negativo anche per la velocità media delle particelle.

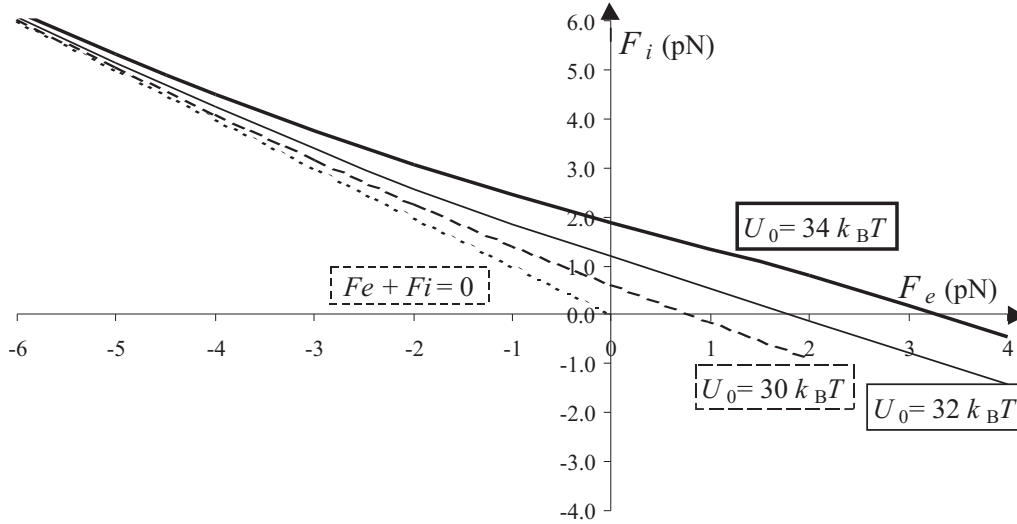


Figura 4.8: La forza guida effettiva  $F_i$  in funzione della forza esterna  $F_e$  in corrispondenza di tre diverse scelte di  $U_0$ . In tali grafici  $T = 293$  K,  $\rho = 90$  pN ns/nm,  $L = 5.5$  nm,  $L_A = 2$  nm e  $\bar{a} = 1.4 \times 10^{-7}$  1/ns.

La Figura 4.9 mostra il grafico dell'efficienza  $\eta$  del motore per i valori di  $L_A$  presenti tra la sesta e la nona riga in Tabella 4.1. Sebbene  $\eta$  risulta essere ben più grande della analoga quantità calcolata rispetto a motori browniani del tipo “flashing ratchet” (vedi, ad esempio, [39]), si nota un valore del consumo medio di energia che potrebbe non essere a disposizione della testina di Miosina II.

Si noti che, nell'ultima colonna della Tabella 4.2 fornisce la profondità  $U_0^*$  della buca del potenziale  $U(x)$ . Risulta interessante osservare che tale profondità è di poco inferiore alla metà di  $U_0$  e sostanzialmente coincide con i valori riportati nel capitolo 3.

La relazione esistente tra il modello descritto nel paragrafo 4.1 con i due potenziali  $U_1(x)$

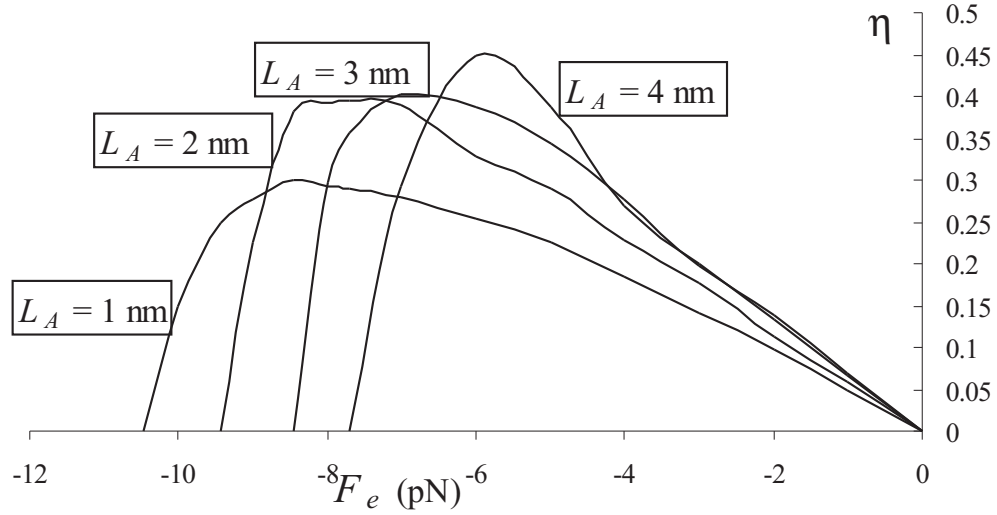


Figura 4.9: Fissati  $U_0 = 32 k_B T$  e  $\bar{a} = 1.5 \times 10^{-7}$  1/ns la figura mostra alcuni grafici dell'efficienza del motore in funzione della forza esterna per vari valori di  $L_A$ . Gli altri parametri sono stati scelti come specificato nel testo:  $T = 293$  K,  $L = 5.5$  nm e  $\rho = 90$  pN ns/nm.

e  $U_2(x)$  che si alternano in accordo a una matrice di Markov e il singolo potenziale inclinato  $V(x)$  definito nella (4.19) che da essi ne deriva, può essere avvalorata anche sul piano numerico. Siano, rispettivamente,  $p$  e  $\mu$  le analoghe quantità teoriche di  $\hat{p}$  e  $\hat{\mu}$ , ovverosia la probabilità di una uscita a destra<sup>2</sup> e il tempo medio di prima uscita da una buca del potenziale  $U(x)$ . Essendo nota la forza inclinante complessiva  $F = F_i + F_e$ , la prima di queste quantità è immediatamente ottenibile attraverso la formula (3.5) qui riportata

$$p = \frac{1}{1 + e^{-FL/k_B T}}. \quad (4.30)$$

Per quanto riguarda il tempo medio di prima uscita ricordiamo che il potenziale  $U(x)$  può

<sup>2</sup>Quest'accezione sottintende il fatto che l'uscita dalla buca si è già verificata e quindi prescinde da ogni considerazione temporale.



essere determinato per mezzo delle Equazioni (4.15) e (4.17) a meno di una costante. Pertanto si è ancora in grado di utilizzare la formula (3.6) di seguito riscritta per il potenziale in esame

$$\mu = \frac{p}{D} \int_0^L dx \exp \left\{ \frac{U(x) - Fx}{k_B T} \right\} \int_{x-L}^x dy \exp \left\{ -\frac{U(y) - Fy}{k_B T} \right\} \quad (4.31)$$

in quanto l'indeterminazione dovuta alla costante non nota scompare eseguendo il prodotto delle due funzioni esponenziali che costituisce la funzione integranda.

D'altra parte, se i due modelli sono equivalenti in termini di velocità media, il tempo medio di prima uscita può essere anche valutato mediante la formula:

$$\mu = \frac{2p - 1}{2J} \quad (4.32)$$

in quanto la riduzione a  $L$  del periodo del potenziale  $U(x)$  comporta un raddoppiamento del flusso nel modello dove la dinamica della particella è regolata dal potenziale inclinato  $V(x) = U(x) - Fx$ .

Nella Tabella 4.3 vengono riportati i valori di  $\mu$  calcolati mediante entrambe le formule precedenti per i valori degli altri parametri già scelti in Tabella 4.1 e nella relativa didascalia. Dal punto di vista della complessità di calcolo dell'integrale presente in (4.31) osserviamo che alla complessità di ordine 2 (rispetto al numero dei nodi della quadratura) bisogna aggiungere un'ulteriore unità dovuta alla valutazione numerica della funzione  $U(x)$ . Per tale motivo è stata utilizzata una formula di quadratura con soli 100 nodi ottenendo un sostanziale accordo come si evince dalla Tabella 4.3.

## 4.4 Una rilevante osservazione

Le formule (4.14), (4.26), (4.27) e (4.28) coinvolgono esclusivamente medie di funzioni della coppia aleatoria  $(X, S)$ , nella quale la prima componente esprime la posizione della particella nel regime stazionario e la seconda lo stato chimico corrente. Allo scopo di ottenere stime di

tali valori medi, risulta necessario costruire una realizzazione di un campione casuale di coppie  $(x, s)$  ed applicare lo stimatore della media campionaria. I valori del campione casuale sono stati ottenuti simulando fino ad un tempo  $t_{max}$  la traiettoria di una particella mediante una versione discretizzata dell'equazione di Langevin (4.1). Per stabilire il tempo  $t_{max}$  è stato usato il criterio di moltiplicare per 100 il tempo medio della più lenta tra le due transizioni di stato. Inoltre, il passo di discretizzazione temporale  $\Delta t$  è stato scelto pari alla decima parte del tempo di rilassamento della forza  $-U'_S(x)$ . I valori ottenuti sono riportati nella quarta colonna di ciascuna delle Tabelle 4.4, 4.5 e 4.6. Si noti che, per quanto riguarda la formula 4.27 relativa all'efficienza che il motore mostra nel contrastare una forza imposta dall'esterno, è chiaro che essa risulta essere nulla in condizioni di assenza di carico. Pertanto, avendo posto  $F_e = 0$ , nelle procedure di simulazioni appena descritte l'efficienza  $\eta$  non viene contemplata.

La formula (4.18) si differenzia dalle altre in quanto la funzione da mediare richiede la conoscenza della densità di probabilità  $p(x)$ . Volendo, allora, utilizzare lo schema precedente si possono sfruttare le posizioni simulate per ottenere una stima di  $p_s(x)$  attraverso l'istogramma su di una partizione dell'intervallo di periodicità. Nei calcoli effettuati – i cui risultati sono riportati nella quinta colonna delle Tabelle 4.4, 4.5 e 4.6 – è stata scelta una partizione di ognuna delle quattro zone in 1000 classi. Per ottenere una stima di  $F_i$  si può allora ricorrere ad una formula di quadratura che utilizza come nodi gli estremi delle classi dell'istogramma appena costruito. Le stime così ottenute sono contenute nella quarta colonna della Tabella 4.7. Infine nell'ultima colonna delle Tabelle 4.4, 4.5, 4.6 e 4.7 sono riportati, per confronto, i risultati ottenuti attraverso l'implementazione delle formule di quadratura nelle quali compare la formulazione esatta della densità di probabilità  $p(x)$  nel caso di un potenziale a dente di sega, così come descritto nel paragrafo 4.3.

Come si può facilmente notare, l'accordo tra i dati tabellati è alquanto soddisfacente. Questo contribuisce ad attribuire ai risultati riportati nel paragrafo 4.2 un inaspettato carattere di generalità.

## 4.5 Conclusioni

In questo capitolo si è posta l'attenzione sul problema della costruzione di un motore browniano, ossia di un meccanismo che sfrutta l'energia fornitagli da una sorgente di fluttuazioni (in grado di portare il sistema fuori dal suo equilibrio) per ottenere la rettificazione del moto. Nel modello proposto, in assenza di una forza deterministica, la dinamica è retta dall'alternanza (regolata da un processo di Poisson) in tempi stocastici di due potenziali periodici (con periodo doppio rispetto al passo del motore) sfasati di un semiperiodo.

Tale proposta è stata formulata con una finalità non ancora considerata in letteratura: la determinazione di casi particolari nei quali la dinamica viene ad essere, in ultima analisi, retta da un unico potenziale guida effettivo avente periodo coincidente con il passo del motore. È stato, pertanto, dimostrato che ciò accade nel caso di transizioni di potenziale simmetriche. In queste particolari condizioni la dinamica risulta allora equivalente alla dinamica retta da un unico potenziale di tipo washboard (introdotto con carattere prettamente fenomenologico nel precedente capitolo). Questo potenziale risultante è stato, poi, identificato con il potenziale guida effettivo, definito in [41].

Seguendo la linea e alcuni risultati tecnici descritti in [41], è stata, inoltre, approntata una analisi quantitativa relativamente al motore browniano considerato e alle caratteristiche peculiari del potenziale di tipo washboard che ne deriva, con particolare riferimento ai dati sperimentali presentati in [21] e relativi alla dinamica della Miosina II. In tale contesto la determinazione di quantità quali velocità media (o equivalentemente flusso) delle particelle nel regime stazionario, forza d'arresto del motore, ossia il carico in grado di arrestarne il moto ed efficienza energetica con la quale un motore browniano converte le fluttuazioni in lavoro utile, hanno rivestito carattere di interesse preminente.

Tabella 4.1: Il flusso, la forza d'arresto e la forza guida effettiva per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come specificato nel testo:  $T = 293$  K,  $L = 5.5$  nm e  $\rho = 90$  pN ns/nm; infine  $F_e = 0$ .

$U_0$ ( $k_B T$ )	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$J$ (1/ns)	$F_{st}$ (pN)	$F_i$ (pN)
30	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	$6.97 \times 10^{-8}$	-8.34	0.63
31	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	$6.87 \times 10^{-8}$	-8.89	0.86
32	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	$7.14 \times 10^{-8}$	-9.40	1.19
33	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	$7.00 \times 10^{-8}$	-9.94	1.45
34	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	$6.85 \times 10^{-8}$	-10.47	1.90
32	1.0	$1.5 \times 10^{-7}$	$7.24 \times 10^{-8}$	-10.46	1.24
32	2.0	$1.5 \times 10^{-7}$	$7.63 \times 10^{-8}$	-9.43	1.24
32	3.0	$1.5 \times 10^{-7}$	$7.35 \times 10^{-8}$	-8.46	1.16
32	4.0	$1.5 \times 10^{-7}$	$8.00 \times 10^{-8}$	-7.69	1.23
32	2.0	$1.3 \times 10^{-7}$	$6.20 \times 10^{-8}$	-9.37	1.14
32	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	$7.14 \times 10^{-8}$	-9.40	1.19
32	2.0	$1.5 \times 10^{-7}$	$7.63 \times 10^{-8}$	-9.43	1.24
32	2.0	$1.6 \times 10^{-7}$	$7.74 \times 10^{-8}$	-9.48	1.26

Tabella 4.2: Il consumo medio d'energia al millisecondo e la potenza della componente chimica del motore per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come in tabella 4.1. L'ultima colonna riporta i valori della profondità della buca del potenziale  $U(x)$ .

$U_0 (k_B T)$	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$\mathcal{H} (k_B T/\text{ms})$	$\mathcal{W} (k_B T/\text{ms})$	$U_0^* (k_B T)$
30	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	3.01	$1.16 \times 10^{-5}$	13.94
31	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	3.12	$1.11 \times 10^{-5}$	14.29
32	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	3.22	$1.19 \times 10^{-5}$	14.57
33	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	3.32	$9.85 \times 10^{-6}$	14.86
34	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	3.43	$1.06 \times 10^{-5}$	15.14
32	1.0	$1.5 \times 10^{-7}$	3.96	$1.22 \times 10^{-5}$	14.66
32	2.0	$1.5 \times 10^{-7}$	3.45	$1.37 \times 10^{-5}$	14.54
32	3.0	$1.5 \times 10^{-7}$	3.06	$1.28 \times 10^{-5}$	14.49
32	4.0	$1.5 \times 10^{-7}$	2.76	$1.56 \times 10^{-5}$	14.34
32	2.0	$1.3 \times 10^{-7}$	2.99	$1.02 \times 10^{-5}$	14.65
32	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	3.22	$1.19 \times 10^{-5}$	14.57
32	2.0	$1.5 \times 10^{-7}$	3.45	$1.37 \times 10^{-5}$	14.54
32	2.0	$1.6 \times 10^{-7}$	3.68	$1.48 \times 10^{-5}$	14.55

Tabella 4.3: La probabilità di un'uscita a destra e il tempo medio di prima uscita da una buca del potenziale  $U(x)$  per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come specificato nel testo:  $T = 293$  K,  $L = 5.5$  nm e  $\rho = 90$  pN ns/nm; infine  $F_e = 0$ .

$U_0$ ( $k_B T$ )	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$p$	$\mu$ (ns) da Eq. (4.31)	$\mu$ (ns) da Eq. (4.32)
30	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	0.701	$0.2878 \times 10^7$	$0.2887 \times 10^7$
31	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	0.762	$0.3830 \times 10^7$	$0.3818 \times 10^7$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	0.835	$0.4639 \times 10^7$	$0.4696 \times 10^7$
33	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	0.878	$0.5859 \times 10^7$	$0.5743 \times 10^7$
34	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	0.929	$0.6288 \times 10^7$	$0.6265 \times 10^7$
32	1.0	$1.5 \times 10^{-7}$	0.843	$0.4741 \times 10^7$	$0.4738 \times 10^7$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-7}$	0.844	$0.4464 \times 10^7$	$0.4514 \times 10^7$
32	3.0	$1.5 \times 10^{-7}$	0.829	$0.4507 \times 10^7$	$0.4479 \times 10^7$
32	4.0	$1.5 \times 10^{-7}$	0.841	$0.4073 \times 10^7$	$0.4248 \times 10^7$
32	2.0	$1.3 \times 10^{-7}$	0.825	$0.4834 \times 10^7$	$0.4896 \times 10^7$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-7}$	0.835	$0.4639 \times 10^7$	$0.4696 \times 10^7$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-7}$	0.844	$0.4464 \times 10^7$	$0.4514 \times 10^7$
32	2.0	$1.6 \times 10^{-7}$	0.848	$0.4398 \times 10^7$	$0.4399 \times 10^7$

Tabella 4.4: Il flusso totale come media di una funzione della coppia aleatoria  $(X, S)$  per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come segue:  $T = 293$  K,  $L = 5.5$  nm e  $\rho = 90$  pN ns/nm; infine  $F_e = 0$ . Nelle ultime tre colonne sono riportati i valori del flusso ottenuti, rispettivamente, attraverso lo stimatore della media campionaria, una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  stimata e una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  esatta.

$U_0 (k_B T)$	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$J$ (1/ns)	$J$ (1/ns)	$J$ (1/ns)
30	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.02 \times 10^{-3}$	$4.13 \times 10^{-3}$	$4.05 \times 10^{-3}$
31	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.04 \times 10^{-3}$	$4.15 \times 10^{-3}$	$4.12 \times 10^{-3}$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.06 \times 10^{-3}$	$4.17 \times 10^{-3}$	$4.19 \times 10^{-3}$
33	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.28 \times 10^{-3}$	$4.40 \times 10^{-3}$	$4.25 \times 10^{-3}$
34	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.41 \times 10^{-3}$	$4.54 \times 10^{-3}$	$4.31 \times 10^{-3}$
32	1.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.14 \times 10^{-3}$	$4.33 \times 10^{-3}$	$4.15 \times 10^{-3}$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.39 \times 10^{-3}$	$4.49 \times 10^{-3}$	$4.34 \times 10^{-3}$
32	3.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.51 \times 10^{-3}$	$4.56 \times 10^{-3}$	$4.51 \times 10^{-3}$
32	4.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.59 \times 10^{-3}$	$4.62 \times 10^{-3}$	$4.75 \times 10^{-3}$
32	2.0	$1.3 \times 10^{-2}$	$3.92 \times 10^{-3}$	$4.03 \times 10^{-3}$	$4.02 \times 10^{-3}$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.06 \times 10^{-3}$	$4.17 \times 10^{-3}$	$4.19 \times 10^{-3}$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.39 \times 10^{-3}$	$4.49 \times 10^{-3}$	$4.34 \times 10^{-3}$
32	2.0	$1.6 \times 10^{-2}$	$4.58 \times 10^{-3}$	$4.69 \times 10^{-3}$	$4.49 \times 10^{-3}$

Tabella 4.5: Il consumo medio di energia  $\mathcal{H}$  al millisecondo come media di una funzione della coppia aleatoria  $(X, S)$  per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come in Tabella 4.4. Nelle ultime tre colonne sono riportati i valori di  $\mathcal{H}$  ottenuti, rispettivamente, attraverso lo stimatore della media campionaria, una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  stimata e una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  esatta.

$U_0 (k_B T)$	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$\mathcal{H} (k_B T/\text{ms})$	$\mathcal{H} (k_B T/\text{ms})$	$\mathcal{H} (k_B T/\text{ms})$
30	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.24 \times 10^5$	$2.24 \times 10^5$	$2.27 \times 10^5$
31	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.34 \times 10^5$	$2.34 \times 10^5$	$2.37 \times 10^5$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.44 \times 10^5$	$2.44 \times 10^5$	$2.47 \times 10^5$
33	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.54 \times 10^5$	$2.54 \times 10^5$	$2.57 \times 10^5$
34	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.64 \times 10^5$	$2.64 \times 10^5$	$2.67 \times 10^5$
32	1.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$2.98 \times 10^5$	$2.98 \times 10^5$	$2.98 \times 10^5$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$2.57 \times 10^5$	$2.57 \times 10^5$	$2.61 \times 10^5$
32	3.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$2.23 \times 10^5$	$2.23 \times 10^5$	$2.33 \times 10^5$
32	4.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$1.91 \times 10^5$	$1.91 \times 10^5$	$2.10 \times 10^5$
32	2.0	$1.3 \times 10^{-2}$	$2.30 \times 10^5$	$2.30 \times 10^5$	$2.33 \times 10^5$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$2.44 \times 10^5$	$2.44 \times 10^5$	$2.47 \times 10^5$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$2.57 \times 10^5$	$2.57 \times 10^5$	$2.61 \times 10^5$
32	2.0	$1.6 \times 10^{-2}$	$2.70 \times 10^5$	$2.70 \times 10^5$	$2.74 \times 10^5$



Tabella 4.6: La potenza della componente chimica del motore  $\mathcal{W}$  come media di una funzione della coppia aleatoria  $(X, S)$  per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come in Tabella 4.4. Nelle ultime tre colonne sono riportati i valori di  $\mathcal{W}$  ottenuti, rispettivamente, attraverso lo stimatore della media campionaria, una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  stimata e una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  esatta.

$U_0 (k_B T)$	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$\mathcal{W} (k_B T/\text{ms})$	$\mathcal{W} (k_B T/\text{ms})$	$\mathcal{W} (k_B T/\text{ms})$
30	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.36 \times 10^4$	$4.58 \times 10^4$	$4.41 \times 10^4$
31	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.40 \times 10^4$	$4.63 \times 10^4$	$4.57 \times 10^4$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.45 \times 10^4$	$4.68 \times 10^4$	$4.72 \times 10^4$
33	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.93 \times 10^4$	$5.20 \times 10^4$	$4.86 \times 10^4$
34	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$5.23 \times 10^4$	$5.54 \times 10^4$	$5.01 \times 10^4$
32	1.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$4.61 \times 10^4$	$5.04 \times 10^4$	$4.63 \times 10^4$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$5.18 \times 10^4$	$5.43 \times 10^4$	$5.08 \times 10^4$
32	3.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$5.47 \times 10^4$	$5.60 \times 10^4$	$5.48 \times 10^4$
32	4.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$5.67 \times 10^4$	$5.74 \times 10^4$	$6.07 \times 10^4$
32	2.0	$1.3 \times 10^{-2}$	$4.14 \times 10^4$	$4.38 \times 10^4$	$4.34 \times 10^4$
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	$4.45 \times 10^4$	$4.68 \times 10^4$	$4.72 \times 10^4$
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	$5.18 \times 10^4$	$5.43 \times 10^4$	$5.08 \times 10^4$
32	2.0	$1.6 \times 10^{-2}$	$5.65 \times 10^4$	$5.92 \times 10^4$	$5.42 \times 10^4$

Tabella 4.7: La forza guida effettiva  $F_i$  sviluppata dal motore come media di una funzione della coppia aleatoria  $(X, S)$  per varie scelte dei parametri  $U_0$ ,  $L_A$  e  $\bar{a}$ . Gli altri parametri sono stati scelti come in Tabella 4.4. Nelle ultime colonne sono riportati i valori di  $F_i$  ottenuti, rispettivamente, attraverso una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  stimata e una formula di quadratura con la densità  $p(x)$  esatta.

$U_0$ ( $k_B T$ )	$L_A$ (nm)	$\bar{a}$ (1/ns)	$F_i$ (pN)	$F_i$ (pN)
30	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	10.30	10.85
31	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	10.73	11.32
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	11.24	11.79
33	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	11.75	12.26
34	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	12.14	12.73
32	1.0	$1.5 \times 10^{-2}$	12.09	12.18
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	11.18	11.76
32	3.0	$1.5 \times 10^{-2}$	9.17	11.12
32	4.0	$1.5 \times 10^{-2}$	5.61	10.48
32	2.0	$1.3 \times 10^{-2}$	11.24	11.81
32	2.0	$1.4 \times 10^{-2}$	11.24	11.79
32	2.0	$1.5 \times 10^{-2}$	11.18	11.76
32	2.0	$1.6 \times 10^{-2}$	11.19	11.74



# Bibliografia

- [1] Smoluchowski M. V. Experimentell nachweisbare, der üblichen Thermodynamik widersprechende Molekularphänomene. *Physik. Zeitschr.* **13**, 1069–1080 (1912).
- [2] Bergmann P.G. e Lebowitz J.L. New Approach to Nonequilibrium Processes. *Phys. Rev.* **99**, 578–587 (1955).
- [3] Feynman R.P., Leghton R.B. e Sands M. The Feynman Lectures on Physics. *Addison Wesley, Reading MA* **1**, chapter 46 (1963).
- [4] Risken H. *The Fokker-Planck Equation*. Springer, Berlin (1984).
- [5] Van den Broeck C. e Hänggi P. Activation rates for nonlinear stochastic flows driven by non-Gaussian noise. *Phys. Rev. A* **30**, 2730–2736 (1984).
- [6] Nobile A.G., Ricciardi L.M. e Sacerdote L. Exponential trends of first-passage-time densities for a class of diffusion processes with steady-state distribution. *J. Appl. Prob.* **22**, 611–618 (1985).
- [7] Yanagida T., Arata T. e Oosawa F. Sliding distance of actin filament induced by a myosin cross-bridge during one ATP hydrolysis cycle. *Nature* **316**, 366–369 (1985).
- [8] Oosawa F. e Hayashi S. The loose coupling mechanism in molecular machines of living cells. *Adv. Biophys.* **22**, 151–183 (1986).

- [9] Bug A.L.R. e Berne B.J. Shaking-induced transition to a nonequilibrium state. *Phys. Rev. Lett.* **59**, 948 (1987).
- [10] Risken H. *The Fokker-Planck Equation: Methods of Solutions and Applications*. Springer-Verlag, Berlin (1989).
- [11] Ajdari A. e Prost J. Mouvement induit par un potentiel periodique de basse symmetrie: dielectrophorese pulsee. *C. R. Acad. Sci. Paris* **315**, Série II 1635–1639 (1963).
- [12] Astumian D.R. e Bier M. Fluctuation Driven Ratchets: Molecular Motor. *Physical Review Letters* **72**, 1766–1769 (1994).
- [13] Chauwin J.F., Ajdari A. e Prost J. Force-Free Motion in Asymmetric Structures: a Mechanism without Diffusive Steps. *Europhys. Lett.* **27**, 421–426 (1994).
- [14] Finer J.T., Simmons R.M. e Spudich J.A. Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometre steps. *Nature* **368**, 113–119 (1994).
- [15] Prost J., Chauwin J.-F., Peliti L. e Ajdari A. Asymmetric pumping of particles. *Physical Review Letters* **72**, 2652–2655 (1994).
- [16] Spudich J.A. How molecular motors work. *Nature* **372**, 515–518 (1994).
- [17] Cooke R. Actomyosin interaction in striated muscle. *Physiol. Rev.* **77**, 671–697 (1997).
- [18] Jülicher F. e Prost J. Cooperativ Molecular Motors. *Phys. Rev. Lett.* **75**, 2618–2621 (1997).
- [19] Mehta A.D., Finer J.T. e Spudich J.A. Detection of single-molecule interaction using correlated thermal diffusion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **94**, 7927–7931 (1997).
- [20] Sekimoto K. Kinetic Characterization of Heat Bath and the Energetics of Thermal Ratchet Models. *Journal of the Physical Society of Japan* **66**, 1234–1237 (1997).

- [21] Kitamura K., Tokunaga M., Iwane A.H. e Yanagida T. A single myosin head moves along an actin filament with regular steps of 5.3 nanometres. *Nature* **397**, 129–134 (1999).
- [22] Luczka J. Application of statistical mechanics to stochastic transport. *Physica A* **274**, 200–215 (1999).
- [23] Reimann P., Kawai R., Van den Broeck C. e Hänggi P. Coupled Brownian motors: Anomalous hysteresis and zero-bias negative conductance. *Europhys. Lett.* **45**, 545–551 (1999).
- [24] Cyranoski D. Swimming against the tide. *Nature* **408**, 764–766 (2000).
- [25] Ishii Y. e Yanagida T. Single Molecule Detection in Life Science. *Single Mol.* **1**, 5–16 (2000).
- [26] Oosawa F. The loose coupling mechanism in molecular machines of living cells. *Genes to Cells* **5**, 9–16 (2000).
- [27] Warshaw D.M., Guilford W.H., Freyzon Y., Kremmentsova E., Palmiter K.A., Tyska M.J. e Trybus K.M. The light chain binding domain of expressed smooth muscle heavy meromyosin acts as a mechanical lever. *J. Biol. Chem.* **275**, 37167–37172 (2000).
- [28] Cooke R. Motor Protein. *Encyclopedia of life Sciences* Nature Publishing Group-www.els.net, 1–7, (2001).
- [29] Howard J. *Mechanism of Motor Proteins and the Cytoskeleton*. Sinauer Associates, Inc. Publishers, Sunderland, Massachusetts (2001).
- [30] Kendrick-Jones J., Hodge T.P., Lister I.M.B., Roberts R.C. e Buss F. Myosin Superfamily. *Encyclopedia of life Sciences* Nature Publishing Group-www.els.net, 1–8, (2001).

- [31] Kikkawa M., Sablin E.P., Okada Y., Yajima H., Fletterick R.J. e Hirokawa N. Switch-based mechanism of kinesin motors. *Nature* **411**, 439–445 (2001).
- [32] Kitamura K., Ishijima A., Tokunaga M. e Yanagida T. Single-Molecule Nanobiotechnology. *JSAP International* **4**, 4–9 (2001).
- [33] Lindner B., Kostur M. e Schimanky-geier L. Optimal diffusive transport in a tilted periodic potential. *Fluctuation and Noise Letters* **1**, R25–R39 (2001).
- [34] Shimokawa T. e Sato S. The analysis of a stochastic ratchet model. *Technical Report of IEICE* **100**, 63–70 (2001).
- [35] Chiu C. e Peskin C.S. Numerical analysis of the flux and force generated by a correlation ratchet mechanism. *J. Math. Biol.* **44**, 479–501 (2002).
- [36] Reimann P. e Hänggi P. Introduction to the physics of Brownian motors. *Applied Physics A* **75**, 169–178 (2002).
- [37] Kitamura K. et al. Detection of process of the generation of displacements produced by single myosin heads. In *Mathematical Modeling and Subcellular Biology. Workshop organized within the International Cooperation Program between Università di Napoli Federico II and Japan Science and Technology Corporation (JST)*, (2002).
- [38] Nishikawa S., Homma K., Komori Y., Iwaki M., Wazawa T., Iwane A.H., Saito J., Ikaebe R. e Katayama E. Class VI Myosin Moves Processively along Actin Filaments Backward with Large Steps. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **290**, 311–317 (2002).
- [39] Parrondo J.M.R. e De Cisneros B. J. Energetics of Brownian motors: a review. *Appl. Phys. A* **75**, 179–191 (2002).
- [40] Reimann P. Brownian motors: noisy transport far from equilibrium. *Phys. Rep.* **361**, 57–265 (2002).

- [41] Wang H. e Oster G. Ratchets, power strokes, and molecular motors. *Appl. Phys. A* **75**, 315–323 (2002).
- [42] <http://www.mcr-lmb.cam.ac.uk/myosin/motility/XBcycle.html>.
- [43] Buonocore A. e Ricciardi L.M. Exploiting Thermal Noise for an Efficient Actomyosin Sliding Mechanism. *Math. Biosci* **182**, 135–149 (2003).
- [44] Esaki S., Ishii Y. e Yanagida T. Model describing the biased Brownian movement of myosin. *Proc. Japan Acad.* **79**, Ser. B, 9–14 (2003).
- [45] Shimokawa T., Sato S., Buonocore A. e Ricciardi L.M. A chemically driven fluctuating ratchet model for actomyosin interaction. *BioSystems* **71**, 179–187 (2003).
- [46] Makhnovskii Yu. A., Rozenbaum V. M., Yang D.-Y., Lin S. H. e Tsong T.Y. Flashing ratchet model with high efficiency. *Physical Review E* **69**, 021102-1–021102-7 (2004).
- [47] Buonocore A., Caputo L. e Ricciardi L.M. On Myosin II Dynamics. *Cybernetics and systems*, (Robert Trappl ed.), Austrian Society for Cybernetics studies, **1**, 139–141, Vienna, (2004).
- [48] Buonocore A., Caputo L., Ishii Y., Pirozzi E., Yanagida T. e Ricciardi L.M. On Myosin II dynamics in the presence of external loads. *BioSystems* **81**, 165–177 (2005).
- [49] Buonocore A., Caputo L., Pirozzi E. e Ricciardi L.M. On Myosin II Dynamics: from a Pulsating Ratchet to a Washboard Potential. *Eurocast 2005: Tenth International Conference on Computer Aided Systems Theory* ISBN **84-689-0432-5**, 229–230 (2005).
- [50] Buonocore A., Caputo L., Pirozzi E. e Ricciardi L.M. On Myosin II Dynamics: From a Pulsating Ratchet to a Washboard Potential. *EUROCAST2005 LNCS* **3643**, 426–435 (2005).



- [51] Buonocore A., Caputo L., Pirozzi E. e Ricciardi L.M. Sulla valutazione di talune medie in contesto di un motore browniano di tipo pulsante. *preprint del Dipartimento di Matematica e Applicazioni* **41**, (28/09/2005).